



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

OTIMIZAÇÃO DA ANISOTROPIA FRONTO-CALOSA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA [1,5T] NO IDOSO NORMAL E COM RISCO CÉREBRO-VASCULAR

MARIA MARGARIDA DO CARMO PINTO RIBEIRO

**Tese para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida, Especialidade
Medicina Clínica - Biotecnologia - na NOVA Medical School |
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa**

Setembro de 2015

OTIMIZAÇÃO DA ANISOTROPIA FRONTO-CALOSA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA [1,5T] NO IDOSO NORMAL E COM RISCO CÉREBRO-VASCULAR

MARIA MARGARIDA DO CARMO PINTO RIBEIRO

ORIENTADORES:

DOUTOR JAIME FRANCISCO DA CRUZ MAURÍCIO - *PROFESSOR ASSOCIADO*

CONVIDADO COM AGREGAÇÃO, JUBILADO

DOUTOR JOÃO ERSE DE GOIRY O'NEILL - *PROFESSOR CATEDRÁTICO COM*

AGREGAÇÃO

**Tese para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida,
Especialidade Medicina Clínica - Biotecnologia na NOVA Medical School |
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa**

Setembro de 2015

Dissertação submetida em acordo com os requerimentos da Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Despacho n.º 6445/2015, publicado no D.R. n.º. 111 - II Série de 9 de junho de 2015) sob a orientação do Doutor Jaime da Cruz Maurício, Professor Associado convidado, com Agregação, Jubilado e do Doutor João Erse de Goyri O'Neill Professor Catedrático, com Agregação, ambos da Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Declaração

Declaro, por compromisso de honra, que:

- A apresentação da Tese segue os critérios estatuídos no Artigo 22.º do Capítulo II do Despacho n.º 6445/2015, publicado no D.R. n.º. 111 - II Série de 9 de junho de 2015.
- Os trabalhos aqui descritos foram realizados em colaboração com o Centro de Radiologia da Euromedic - Tomar, a Administração Central do Sistema de Saúde e o Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas. Obteve ainda o apoio do Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa e do Centro Hospitalar de Lisboa Central - H. São José;
- Os trabalhos foram orientados pelo Professor Doutor Jaime da Cruz Maurício e pelo Professor Doutor João Erse de Goyri O'Neill;
- O seu conteúdo é original e nenhuma parte foi previamente submetida a outra Universidade para obtenção de qualquer outro grau;
- Através do Instituto Politécnico de Lisboa houve o apoio parcial da Fundação para a Ciência e Tecnologia - programa PROTEC Referência SFRH/PROTEC/50196/2009;
- Não há conflitos de interesse associados ao presente trabalho.

Maria Margarida do Carmo Pinto Ribeiro

Prelúdio retórico

Tal como hoje todos nós podemos reviver a Via-sacra, este modo de dizer as coisas destina-se a um posterior percurso mais conhecedor e factual das “estações”.

A interpretação feita desta maneira de escrever dirá da interpolação, matizada de fragmentos negros ou rosados, com que se fez este caminho, o qual considero muito para além do banal.

Resumo

Os mais recentes métodos de neuroimagem tal como a Ressonância Magnética (RM) permitiram obter imagens detalhadas do cérebro humano *in vivo*. Essas imagens revelam, muitas vezes, achados imprevistos face ao padrão normal, com elevada propensão para os indivíduos idosos e franca coexistência com fatores de risco vascular, como característica dum processo de envelhecimento normal. Embora na última década tenham surgido várias publicações sobre este assunto, ele continua ainda pouco explicado.

Um pouco por todo o mundo têm emergido os programas de prevenção da doença e promoção da saúde desenvolvidos pela Saúde Pública suportadas sobretudo pelo avanço das tecnologias médicas que resultaram, entre outros impactos, num crescimento da população idosa. Estima-se, em 2030, uma composição demográfica com 20% de indivíduos acima dos 65 anos.

Neste contexto, a doença microvascular cerebral é a causa mais frequente de comprometimento cognitivo vascular no idoso sendo as características senescentes na imagem por RM do tipo lesões isquémicas da Substância Branca (Leukoaraiosis) e enfartes lacunares (*Status lacunar*), atrofia cerebral, gliose e acumulação excessiva de ferro nos núcleos da base.

Esta tese, considerando a linha de investigação de que deriva – Ciências da Vida - especialização em Medicina Clínica - Biotecnologia, reúne e reflete sobre três vertentes ligadas à RM e interdependentes em relação a uma problemática comum.

A primeira trata da caracterização da Tecnologia por Ressonância Magnética existente em Portugal, a qual inclui uma avaliação exploratória da aplicação da técnica de Difusão Anisotrópica nos estudos cerebrais. As dimensões analíticas estudadas foram a Tecnológica, Sociodemográfica e Económica. Na recolha de dados recorreu-se a várias fontes de informação e a uma metodologia exploratória faseada, validada pela triangulação dos resultados. A sua análise obedeceu a critérios de estratificação e agrupamento segundo as mesmas dimensões analíticas.

A segunda descreve o estudo anátomo – radiológico que recaiu sobre parâmetros de quantificação assente na temática do cérebro do idoso em cadáver segundo uma metodologia experimental aplicada às métricas da difusão por RM.

Na terceira, e última, é apresentado o estudo técnico - radiológico para avaliação e otimização da imagem ponderada em difusão em estudos clínicos associados ao cérebro do idoso “*The Usual Brain Aging*” ou Envelhecimento Cerebral Normal, com base metodológica assente nos critérios e indicadores estabelecidos pelo Estudo de Imagem de Roterdão (Rotterdam Scan Study - RSS).

Como principais resultados obteve-se que não existem em Portugal estruturas para avaliação dos equipamentos pesados ou Agência de Avaliação das Tecnologias da Saúde para desenvolver o importante papel da produção de estudos comparativos entre os equipamentos disponíveis no mercado, a relação preço-qualidade e a sua afetação às necessidades clínico-epidemiológicas.

Constatou-se que a implementação de equipamentos de RM está fortemente assente em critérios económicos carecendo de recomendações e diretivas para o uso racionalizado destas tecnologias.

Quanto a dados quantitativos concluímos que a maioria dos equipamentos está instalada em instituições privadas (80,2%); a intensidade de campo magnético mais frequente é [1,5T] com 119 equipamentos; os equipamentos estão instalados maioritariamente nos distritos de Lisboa (55 unidades) e do Porto (39 unidades); o rácio médio de equipamentos por habitante em Portugal é de 1 para 65 195 habitantes; a amplitude de gradientes com maior expressão na amostra é 30-39mT/m; a maioria dos equipamentos foi instalada no intervalo temporal [2009-2012] com 59 equipamentos; apenas 6 instituições desenvolvem investigação clínica e a maioria das bobinas para estudos de crânio são do tipo *Array*.

O estudo de otimização da técnica da difusão revelou, quanto à avaliação dos valores- b , que os mais baixos ($b=500$ s/mm² e $b=1000$ s/mm²), apresentam maior IS e SNR sendo esta uma boa medida referente à qualidade de imagem, no entanto, os valores- b mais elevados ($b=2000$ s/mm²) apresentam maior CNR e CR, face aos anteriores, o

que apesar de proporcionar inferior detalhe anatômico e consequentemente inferior qualidade de imagem, num encéfalo normal, pode auxiliar na interpretação e apresentar vantagens na identificação de lesões microvasculares sempre que persistirem dúvidas em relação ao diagnóstico diferencial de doença microvascular do tipo *status* lacunar ou Hiperintensidades da Substância Branca. As alterações deste parâmetro são particularmente refletidas nas diferenças da avaliação da qualidade de imagem na região fronto-calosa.

Concluimos da avaliação quantitativa da concentração média de ferro (^{26}Fe) em todas as faixas etárias que os núcleos da base que apresentam maior concentração são, por ordem decrescente: Substância *Nigra*, *Globus Pallidus*, *Putamen*, Tálamo, Núcleo *Rubro* e Núcleo Caudado; que existe uma predominância na concentração de ferro (^{26}Fe) no hemisfério esquerdo e que os indivíduos do gênero masculino apresentam mais ferro (^{26}Fe) que os do gênero feminino nas faixas etárias [30-40[, [40-50[e [50-60[.

Como principal conclusão do estudo da concentração média de ferro em relação à idade destacamos que a concentração média de ferro (^{26}Fe) é superior nos grupos etários superiores, logo aumenta com a idade, sobretudo na Substância *Nigra* e no Núcleo Lenticular.

No estudo técnico-radiológico encontramos evidências do aumento da difusibilidade da água na substância branca subcortical dos sujeitos idosos comparativamente aos mais jovens. Uma relação idêntica foi avaliada nos tálamos. O aumento relacionado com a idade parece ser predominantemente observado em doentes com mais de 65 anos de idade o que pode refletir alterações estruturais ligeiras associados ao envelhecimento normal. Os resultados indicam que a análise quantitativa das imagens ponderadas em difusão fornece informações, sobre a estrutura do cérebro, as quais não estão disponíveis apenas por inspeção visual, tanto nas imagens ponderadas em difusão como em outras sequências de aplicação clínica de rotina.

Para fazer face às desvantagens dos sistemas de quantificação das HSB os quais são dispendiosos, complexos, requererem tecnologia e formação específicas, recomendamos que a aplicação automatizada GUIAL, desenvolvida ao longo do nosso

trabalho é de utilização elementar e prática para que seja introduzida nos sistemas de aquisição de imagem por RM com o fim de integrar o processamento de imagem nos indivíduos portadores de fatores de risco vascular.

A avaliação do ADC, nesta amostra, permitiu concluir que a variação desta variável é explicada estatisticamente pela existência da condição clínica de *status* lacunar em ambos os hemisférios ou por outras palavras, o *status* lacunar influencia o valor de ADC. Embora uma pequena percentagem da variação do ADC seja explicada pelo género, o ADC nos homens foi superior ao das mulheres o que não nos surpreende, pois são também os homens onde a frequência de doença microvascular se revelou mais expressiva. Os valores do ADC, globalmente, entre os hemisférios cerebrais não mostraram alterações exceto na SB entre os idosos e não idosos.

A SB da região frontal mostrou valores diminuídos na anisotropia e isotropia face às restantes áreas anatómicas. Os estudos indicam que na idade avançada existe uma maior predisposição para suscetibilidades de estrutura com *status* de desconexão.

A classificação das HSB foi superior em indivíduos mais velhos e com *status* lacunar, e em menor quantidade (inferior *rating* de classificação) nos indivíduos idosos sem *status* lacunar. As alterações volumétricas foram mais frequentes no homem do que na mulher, presumivelmente devido à associação com a elevada classificação de *status* lacunar.

Um aumento do índice de Evan correspondeu, neste estudo, ao aumento das HSB, à diminuição do volume cerebral total, à expansão ventrículo-sulcal frontal e ao aumento da medida do ângulo caloso. Estes resultados foram agravados pela classificação elevada de *status* lacunar nos indivíduos que apresentaram indícios de doença de pequenos vasos, com manifesto aumento dos espaços de *Virchow-Robin*, enfartes lacunares ou HSB. Esses resultados foram mais expressivos no género masculino do que no feminino revelando uma maior vulnerabilidade sobretudo na atrofia frontal nos homens. Por sua vez as dimensões do Corpo Caloso tornaram-se reduzidas devido à compressão dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Estes indicadores tiveram expressão particularmente nos indivíduos com mais de 65 anos.

Abstract

The latest neuroimaging methods, such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), have enabled detailed images of in vivo human brain. These images reveal often unexpected findings related to the normal pattern, with high predisposition for the elderly people with forthright coexistence with vascular risk factors such as characteristics of a normal aging process. Although it has been, in the last decade, several publications on this subject, it is still little explained.

All over the world have emerged disease prevention programs and health promotion developed by the Public Health sector, supported mainly by the advancement of medical technologies that have resulted, among other impacts, in a growing of the elderly population. It is estimated, in 2030, a demographic composition with 20% of people over 65 years.

In this context, microvascular disease is the most common cause of cognitive vascular impairment in the elderly and senescent characteristics in the MRI through ischemic lesions of the white matter (Leukoaraiosis) and lacunar infarcts (lacunar status), cerebral atrophy, gliosis and iron accumulation in the basal ganglia in excess.

This thesis, considering the research line that stems - Life Sciences - specialization in Clinical Medicine, Biotechnology, gathers and reflects on three aspects linked to MR, interdependent and related to a common problem.

The first deals with the Magnetic Resonance Technology characterization in Portugal, which includes an exploratory evaluation of the implementation of Anisotropic Diffusion technique in brain studies. The analytical dimensions studied were the Technologic, Socio-demographic and Economics. Collecting data was supported by different sources of information and was applied an exploratory methodology whose results were validated by triangulation. The research method was grouped and stratified criteria under the same analytical dimensions.

The second describes the anatomical study - which was focused on radiological measurement parameters, based on the brain's specimen under an experimental methodology applied to MRI diffusion metrics.

Radiological evaluation and optimization of the weighted image diffusion in clinical studies were associated with the brain of the elderly "The Usual Brain Aging" with methodological basis based on established criteria and indicators by Rotterdam Scan Study (RSS).

The main results obtained reveal the inexistence frameworks in Portugal for evaluation of equipments or Agency of Health Technology to produce studies comparing the equipment available on the market, the value for money and its allocation to clinical and epidemiological needs.

It was found that the implementation of MRI equipment is strongly based on economic criteria lacking recommendations and guidelines for the rationalized use of these technologies.

As the quantitative data we conclude that most of the scanners are located in private clinical institutions (80,2%); the most frequent magnetic field intensity is [1.5T] with 119 scanners; the scanners are mainly installed in Lisbon (55 units) and Porto (39 units) districts; the average ratio of equipment per capita in Portugal is 1 to 65 195 people; the gradient power with higher expression in the sample is 30-39mT / m; most of the scanners were installed in the years range [2009-2012 years] with 59 equipment; only 6 clinical placements develop clinical research and the most coils for brain studies are of Array type.

The optimization study of diffusion technique revealed, as the assessment of the b -values, the lower ($b = 500 \text{ s} / \text{mm}^2$ and $b = 1000 \text{ s} / \text{mm}^2$), promotes an increase in the SI and SNR being this measure related to a higher image quality, however the highest b values ($b = 2000 \text{ s} / \text{mm}^2$) have a higher CNR (Contrast to Noise-Ratio) and CR (Contrast Ratio), compared to the previous ones. This may provide less anatomical details and, thus, lower image quality, of a normal brain, however can help the interpretation and have advantages in identifying microvascular injuries when doubts persist regarding the differential diagnosis of microvascular disease of lacunar or WMH (White Matter Hyperintensities) status type. Changes on this parameter are

particularly reflected in the differences of image quality evaluation in the fronto-callosum anatomical area.

We conclude from the quantitative assessment of the average concentration of iron (^{26}Fe), in all age groups to the basal ganglia, that the higher concentrations are, in descending order: *Nigral Substantia*, *Globus pallidus*, Putamen, *Thalamus*, *Rubio nucleus* and Caudate *nucleus*; that there is a predominance in the concentration of iron (^{26}Fe) in the left hemisphere and that male gender show higher iron (^{26}Fe) level than females, in the age groups [30-40 [[40-50 [and [50- 60 [.

Regarding a main conclusion of the mean concentration study of iron, in terms of age, we point out that the average concentration of iron (^{26}Fe) is higher among older groups and increases with age, especially in *Nigral Substantia* and Lenticular *Nucleus*.

On the technical and radiological study we found evidence of an increased in water diffusivity in the subcortical white matter of the elderly compared with younger subjects. A similar relationship was assessed in the *Thalamus*. The increase age-related seems to be predominantly observed in patients over 65 years which may reflect minor structural changes associated with normal aging. The results indicate that quantitative analysis of diffusion weighted imaging can provide information about the structure of the brain which is not reached only by visual inspection or standard sequences applied in clinical routine.

To address the disadvantages the systems of quantification of WMH which the authors state that are costly, complex, require specific technology and training, we recommend that the automated application GUIAL, developed over our work is basic and practical to use and to be introduced in MR image systems acquisition in order to integrate image processing in patients with vascular risk factors.

The evaluation of the ADC showed that its variation is statistically explained by the existence of the medical condition of lacunar *status*, in both hemispheres, or in other words, the lacunar *status* influences the ADC value. Although a small percentage of the ADC variation is explained by gender, the ADC in men was higher than women which

do not surprise us, since they are also men where the frequency of microvascular disease has proved more significant.

The values of ADC, overall, between the cerebral hemispheres showed no changes but were different in WM among the elderly and non-elderly subjects.

The WM's forehead showed decreased values in anisotropy and isotropy face the other anatomical areas. The studies indicate that in old age there is a greater tendency to higher susceptibility to disconnection- status framework.

The classification of WMH was higher in elderly people and lacunar *status*, and fewer (lower classification rating) in the elderly without lacunar *status*. Volumetric changes were more frequent in men than in women, most probably because of its association with high lacunar *status* rating.

An increase of Evan index corresponded, in this study, to an increase in WMH, to a decreased of total brain volume, to a ventricle sulcal frontal and callous angle expansion. These results were wound up by high ranking of lacunar *status* in subjects who had small vessel disease, clear increase in spaces of Virchow-Robin, lacunar infarctions or WMH. These results were more significant in males than in females revealing vulnerability particularly in the frontal atrophy in men. In turn the size of Corpus Callosum became reduced due to the compression of the lateral and third ventricles. These indicators had expression particularly in individuals over 65 years.

Produção Científica associada

(Conforme o disposto na alínea d) do Artº.22.º do Capítulo II do Despacho n.º 6445/2015, publicado no D.R. nº. 111 - II Série de 9 de junho de 2015)

Palestras

“**Novos paradigmas e abordagens em Ressonância Magnética Clínica**”. Jornadas de Ressonância Magnética, Hospital Dr. Agostinho Neto Cidade da Praia – Cabo Verde. Julho de 2014.

“**Estudos de Difusão por Ressonância Magnética**” Congresso Internacional das Ciências e Tecnologias; Açores, abril de 2010.

Apresentações

- **Ribeiro M.** O'Neill J. Maurício, J. MRI evaluation of the corpus callosum changes related to the frontal atrophy in the elderly people. Submitted at European Congress of Radiology- 2016 accepted to be present at European Society of Radiology ESR to be held in Wien - March 2016.
- **Ribeiro M.** O'Neill J. Maurício, J. White-matter hiperintensities (WMH) in the successful brain aging: An evaluation by Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in semioval centres. Apresentada no VII Encontro das Ciências e Tecnologias, Lisboa, Novembro de 2015.
- **Ribeiro M.** Casal D. Nunes R. Carmo S. O'Neill J. Maurício J. Pais D. Study of Cerebral White Matter by Diffusion Tensor Imaging in the Post-Mortem Fixed Brains. Conference of Portuguese Anatomy Society. May, 2015.
- Rocha C. Preira G. **Ribeiro M.** Sousa P. Silva R. Magnetic Resonance Quantification of iron in basal ganglia using SWI technique”. European Congress of Radiology. Wien 2014.
- **Ribeiro M.** Martins H. Carreiras M. Pais D. O'Neill J. - Brain Anatomy characterization trough Post-mortem structural MR imaging. European Congress of Clinical Anatomy. Junho de 2013.
- **Ribeiro M.** Carreiras M. Martins H. Ferreira. H. Pais D. O'Neill J. Mauricio JC. *Post-mortem* structural MR imaging of *diethylene glycol* – embalmed specimens. European Congress of Magnetic Resonance in Medicine and Biology. Lisbon, October 2012.
- **Ribeiro M.** O'Neill J. Maurício JC. Rede Nacional de Tecnologias por Ressonância Magnética. II Congresso Internacional de Radiologia, Coimbra em 9-11 de novembro de 2012. (prémio melhor comunicação oral)
- **Ribeiro M.** Leal H. Ferreira H. O'Neill J. Maurício JC. “Caraterização da Tecnologia por Ressonância Magnética em Portugal”. CNR12 - XI Congresso Nacional de Radiologia Vilamoura, Maio de 2012.
- Campos C. Silva A. **Ribeiro M.** Lança L. “Lesões da substância Branca por RM: Um estudo comparativo entre as ponderações DWI e FLAIR”. VI Encontro das Ciências e Tecnologias da Saúde. ESTeSL 2011.

- **Ribeiro M.** Campos C. Silva R. O'Neill J. Maurício J. Indicadores de fiabilidade por Análise ROC em Ponderações DWI e FLAIR no Diagnóstico Neurorradiológico da Doença Desmielinizante Cerebral. XXIII Congresso da Sociedade Ibero-latino Americana de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica. Cascais, outubro de 2011.
- Oliveira A. Pelicano A. Ferreira A. Costa JP. **Ribeiro M.** MRI characterization of white matter myelination in the developing brain until two years of age: the role of T1 IR MR images. (European Congress of Radiology, Vienna, March 2011).
- Pestana V. **Ribeiro MM.** Maurício JC. Compreender as alterações cerebrais no idoso: Aquisição comparativa e semiologia normal por RM. Trabalho apresentado à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. 2010.
- **Ribeiro M.** Silva-Fortes C. Carvalho A. "Análise comparativa do Controlo da Qualidade em Ressonância Magnética em Diferentes Instituições Nacionais e europeias". VI Conferência Estatística e Qualidade na Saúde (EQS 2008, Lisboa, novembro de 2009).

Publicações

- **Ribeiro M.** Casal D. Nunes R. Carmo S. O'Neill J. Maurício J. Pais D. Study of Cerebral White Matter by Diffusion Tensor Imaging in the Post-Mortem Fixed Brains. Archives of Anatomy. Vol.3(1), Jun 2015. Pag. 50-51.
- **Ribeiro M.** Freire L. A Ressonância Magnética em Portugal. Revista Saúde & Tecnologia. Ed.on-line. Junho 2014.#T2. Pe3. ISSN: 1646-9704.
- Rocha C. Preira G. **Ribeiro M.** Sousa P. Silva R. Magnetic Resonance quantification of iron in basal ganglia using SWI technique. Insights Into Imaging, by European Society of Radiology, 2014, Vol.5 (Suppl I) S 135-S 386. Pag. S284.
- Mauricio JC. Santos P. **Ribeiro M.** Correia-Leal A. Leukoaraiosis Evaluated by Magnetization Transfer and Diffusion MRI in 36 pacientes with Lacunar Status. Ata Radiológica Portuguesa, Nº. 99. Vol.XXV. Jul/Set. 2013. Pag. 41-44.
- **Ribeiro M.** O'Neill J. Maurício J. Caracterização da Tecnologia por Ressonância Magnética em Portugal. Junho de 2013. ISBN: 978-989-96573-1-1. Disponível em <http://www.acss.min-saude.pt/DepartamentoseUnidades/UnidadePlaneOrganiza%c3%a7%c3%a3odeServi%c3%a7osdeSa%c3%bade/Destaques/EquipamentosM%c3%a9dicos/tabid/301/language/pt-PT/Default.aspx>
- Campos C. Silva R. **Ribeiro M.** Lança L. Lesões da substância branca por RM: uma avaliação entre as ponderações DWI e FLAIR, Revista Saúde & Tecnologia, Maio 2013, #9. Pag.16-23.
- **Ribeiro M.** Martins H. Carreira M. Ferreira H. Pais D. O'Neill J. Mauricio JC. *Post-mortem* structural MR imaging of *diethylene glycol* embalmed brain specimens. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine – MAGMA. Springer. Vol 25 (1), 2012:559.

- **Ribeiro M.** Farinha S. Costa J. Mauricio J. O'Neill. The Magnetization Transfer effect in brain studies by 1,5T magnetic resonance system. When the radiographer should apply it? Radiography 17(2011) Pág.96-101.
- Maurício JC. Marçalo J. **Ribeiro M.** Medir o cérebro para quê? Revista Saúde & Tecnologia. Ano 2, nº 4. Setembro de 2009. Pág 5-15.

Agradecimentos

Este trabalho que ora se apresenta apenas foi possível com o apoio de muitos que em determinada altura apareceram espontaneamente. Outros foram convocados.

Quantos não ficarão por evocar mas alguns deles foram imprescindíveis, e aqui lhes deixo um grato assento, em nome individual ou enquanto instituição, enquanto facilitadores, colaboradores, apoiantes, amigos ou um pouco de tudo.

Alberto Carvalho	Filomena Batalha
Ana Luísa Vieira	Genevieve Preira
Ana Mafalda Mota	Hugo Ferreira
Ana Sofia Nunes	Joana Costa
Bento Galamba	Marta Candeias
Cátia Rocha	Rita Nunes
Cristina Brasete	Sandra Carmo
Diogo Casal	Sofia Ferreira
Elizabete Carolino	Teresa Sousa

Às Instituições:

ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde

Centro de Diagnóstico de Ressonância Magnética -Lisboa

Euromedic Tomar

IBEB - Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Serviço de Imagiologia do Hospital de S. José

Aos meus prezados orientadores, Professor Doutor **Jaime da Cruz Maurício** e Professor Doutor **João Goiry O'Neill**, que me ensinaram a escrever “as letras maiores”, nunca, nunca os esquecerei.

Por fim, a todos os que me querem bem.

Dedicatória

Sem necessidade de singulares apologias dedico este trabalho à minha Mãe.

Índice

I. INTRODUÇÃO	46
1.1 Problemas e Motivações	48
1.2 Estrutura da Tese	50
1.3 Objetivos de Conhecimento	51
1.4 Procedimentos Ético-legais e de Segurança	52
II. ESTUDO DA TECNOLOGIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PORTUGAL ..	55
2.1 Avaliação das Tecnologias da Saúde	58
2.2 Equidade e Avaliação das Necessidades em Saúde	63
2.3 Variação Demográfica da População Portuguesa.....	67
2.4 Sistemas de Financiamento e MCDT.....	70
2.5 Natureza Jurídica das Instituições de Saúde e Regime de Gestão.....	76
2.6 Evolução Tecnológica dos Sistemas de Ressonância Magnética	78
2.6.1 Transdutores de Radiofrequência.....	84
2.6.2 Sistema de Gradientes	87
2.6.3 Tipos de Magnetos e Configuração Física.....	89
2.6.4 Tecnologias de Ressonância Magnética em Portugal e no Mundo.....	90
2.7 Análise da Tecnologia - Métodos e Recursos.....	93
2.8 RESULTADOS DO ESTUDO DA CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA	97
2.8.1 Número, Localização e Distribuição Geográfica dos Equipamentos de Ressonância Magnética.....	97
2.8.2 Grupos Comerciais de Tecnologia de Sistemas Médicos Presentes no Mercado	100
2.8.3 Distribuição dos Equipamentos Segundo a Tipologia das Instituições	102
2.8.4 Indicadores de Atividade, Clínicos e Organizacionais.....	103
2.8.5 Características Técnicas dos Equipamentos de Ressonância Magnética	104
2.8.6 Intensidade de Campo Magnético Principal (B_0).....	104
2.8.7 Performance de Gradientes.....	106
2.8.8 Configuração Física do Equipamento e Tendências de Mercado.....	106
2.8.9 Evolução na Implementação da Tecnologia	107
2.8.10 Transdutores de Radiofrequência para Estudo do Crânio	108
2.8.11 Aplicação da Técnica de Difusão Molecular no Estudo do Crânio.....	111
III. ESTUDO ANÁTOMO - RADIOLÓGICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	113
3.1 Ressonância Magnética <i>post-mortem</i> para Avaliação do Cérebro do Idoso...	114
3.1.1 Primeiro Ensaio.....	118
3.1.2 Segundo Ensaio	123
3.2 RESULTADOS DO ESTUDO ANÁTOMO-RADIOLÓGICO.....	133
3.3 Expressões Semiológicas e Imagem Estrutural do Cérebro do Idoso.....	134
3.4 Envelhecimento Cerebral e Cérebro do Idoso Normal	136
3.4.1 Alterações Morfométricas do Cérebro.....	137
3.4.2 Depósito de Ferro na Substância Cinzenta Basal e Envelhecimento	140
3.5 Substância Branca: Considerações Anátomo-morfológicas.....	147

3.5.1	Alterações Estruturais da Substância Branca no Cérebro do Idoso Normal	149
3.5.2	Fenótipo das Hiperintensidades da Substância Branca de Causa Vascular	151
3.5.3	Fisiopatologia das Hiperintensidades da Substância Branca.....	153
3.6	Demência Vascular (DVa).....	155
3.7	<i>Leukoaraiosis</i>, Status Lacunar e Fatores de Risco Cérebro-vascular.....	158
IV.	ESTUDO TÉCNICO-RADIOLÓGICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	161
4.1	Técnicas Imagiológicas no Estudo do Cérebro do Idoso	162
4.1.1	Por Ponderação em Difusão	167
4.2	Conceito Físico de Difusão: Teoria.....	168
4.2.1	Iso e Anisotropia.....	171
4.3	Contraste de imagem ponderada em difusão, mapa ADC e valor-<i>b</i>	176
4.3.1	Técnica Eco-Planar (EPI).....	182
4.3.2	Artefactos comuns em Difusão e Qualidade de Imagem	186
4.4	Técnica de Imagem Ponderada em Suscetibilidade (SWI).....	190
4.5	Técnicas de Quantificação na Semiologia do Envelhecimento Cerebral.....	193
4.6	PROCEDIMENTO EMPÍRICO	200
4.6.1	Métodos e Recursos.....	200
4.6.2	Hipóteses de Estudo	203
4.6.3	Variáveis de Aquisição de Imagem.....	203
4.7	Procedimentos de Avaliação e Medida.....	205
4.7.1	Determinação da Anisotropia em X, Y e Z, Isotropia e ADC	206
4.7.2	Determinação do Índice de Evan	211
4.7.3	Determinação do Ângulo Caloso	212
4.7.4	Determinação do valor- <i>b</i>	214
4.7.5	Quantificação da Concentração de Ferro na Substância Cinzenta Basal	217
4.8	Quantificação da Atrofia Cerebral e Determinação do Padrão Giral na Região Fronto-calosa	220
4.8.1	Classificação da Atrofia Fronto-calosa por Estereologia vs Volumetria	226
4.8.2	Desenvolvimento da Aplicação GUIAL para Reconhecimento das Hiperintensidades da Substância Branca.....	227
4.9	RESULTADOS DO ESTUDO TÉCNICO-RADIOLÓGICO	233
V.	DISCUSSÃO	268
VI.	CONCLUSÕES.....	298
6.1	Limitações	309
6.2	Trabalhos Futuros.....	311
VII.	REFERÊNCIAS.....	315
VIII.	LISTA BIBLIOGRÁFICA GERAL	337
IX.	APÊNDICES.....	339

Índice de figuras

Figura 1 - Cartograma da distribuição das Agências de Avaliação de Tecnologias da Saúde no mundo. (Fonte: SiNATS, 2014) (25).....	62
Figura 2 - Diagrama para o processo de avaliação das necessidades em Saúde, proposto pela OMS em 2011. (Fonte: WHO, 2011) (33)	67
Figura 3 - Tabela representativa da população residente e taxa de variação por NUTS II, 1991, 2001 e 2011. (Fonte INE, 2012). (35)	68
Figura 4 - Gráfico representativo da população residente e taxa de variação por NUTS II entre 2001 e 2011. (Fonte INE, 2012). (35).....	69
Figura 5 - Ilustração da notícia de publicitação do equipamento desenvolvido por Damadian para distinção de tecidos normais e patológicos. (Fonte: Copyright 2011, New York Times). (49)	81
Figura 6 - Fotografia do Dr. Damadian com a sua equipa da Fonar Corporation. Este protótipo de RM levou 7 anos a construir e está hoje exposto no Smithsonian Institute of Technology em Washington D.C. (Fonte: Roemer, R. 1995). (47), (50)	82
Figura 7 - Apresentação da primeira imagem dum tórax humano obtida com um scanner de RM. a) Imagem torácica apresentada no plano transversal. b) Características do equipamento de RM apresentadas na mesma publicação. (Fonte Damadian, R., 1977). (51).....	84
Figura 8 - Gráfico demonstrativo do número de equipamentos de RM, por um milhão de habitantes, nos Estados-membro da UE em 2012. (Fonte: OCDE, 2012). (40)	92
Figura 9 - Diagrama representativo do desenho metodológico faseado. A estrutura matricial evidencia as funções efetuadas em cada fase e dirigidas a cada uma das dimensões. (Fonte: Autor).....	95
Figura 10 - Cartograma da distribuição dos equipamentos de Ressonância Magnética em Portugal. (Fonte: Autor).....	101
Figura 11 - Amostras posicionadas em suporte apropriado dentro da bobina de crânio e submetidas a RM. Da esquerda para a direita: formaldeído; diethylene glycol; álcool, glicerina e água pura. (Fonte: Autor)	121
Figura 12 - Preparação e envolvimento dos crânios. (Fonte: Autor)	121
Figura 13 - Colocação dos crânios dentro das urnas de zinco para transporte. (Fonte: Autor)	121
Figura 14 - Crânio posicionado dentro da bobina para ser submetido a RM. (Fonte: Autor)	122
Figura 15 - Colocação das ROI na imagem em T2w FLAIR do cérebro <i>in vivo</i> . (Fonte: Autor)	123
Figura 16 - Colocação das ROI na imagem em T2w FLAIR dos cérebros <i>post mortem</i> e fixados. (Fonte: Autor).....	123

- Figura 17** - Imagem do crânio nº. 152 com visualização da emergência das artérias vertebrais nos canais transversários. Observam-se também a laringe, o esôfago e as duas veias jugulares. (Fonte: Autor)126
- Figura 18** - Foto de um dos crânios em abordagem infero-superior após cateterização de 4 vasos. (Fonte: Autor)126
- Figura 19** - Foto de um dos crânios em abordagem infero-superior após clampagem dos vasos periféricos. (Fonte: Autor)127
- Figura 20** - Imagem do caso 155 *pm*, em plano axial utilizada para quantificação do ADC nas regiões FC e talâmica. (TR 3200ms; TE 90ms; Nº. de aquisições-1; FA - 90º; espessura de corte 5mm; Mx de Resolução 128x128; intervalo entre cortes 6,75 mm e fator *b* - de *b0* a *b1000*). (Fonte: Autor)128
- Figura 21** - Imagem do caso 152 *pm* em plano coronal e ponderação T2w para avaliação da morfoestrutura. (TR 5430ms; TE 100ms; Nº. de aquisições-3; FA - 150º; espessura de corte-5mm; Mx de Resolução 320x260; intervalo entre cortes 6,75 mm). (Fonte: Autor)129
- Figura 22** - Reformatação multiplanar coronal em MIP de espessura fina de uma sequência para angio RM do polígono de Willis. (Fonte: Autor)129
- Figura 23** - Reformatação multiplanar sagital em MIP de espessura fina de uma sequência em angio RM para sangue venoso. (Fonte: Autor)130
- Figura 24** - Representação da porção superior do feixe córtico-espinal (azul), CC (vermelho), e fascículo longitudinal superior (verde e amarelo) do Caso 155. (Fonte: Autor)131
- Figura 25** - Peça de autópsia mostrando degeneração cerebral com atrofia frontal. Aparência normal dos lobos parietais e occipital. (Fonte Osborn, A. 2013). (2)138
- Figura 26** - Esquema da passagem do sangue de oxi para desoxihemoglobina e o correspondente efeito sobre a fase dos spins. (Fonte: Shetty, N. *et al.* 2006) (117) ...141
- Figura 27** - Expressão Radiológica das HSB segundo Fazekas: a) Puntiformes; b) Coifa junto aos cornos anteriores dos ventrículos e pré-confluentes junto ao corno posterior do ventrículo; c) Halo periventricular ao redor do ventrículo e d) Confluentes sub-corticais. (150)153
- Figura 28** - Esquemas representativos da iso e anisotropia na difusão das moléculas de água de acordo com a cito-arquitetura do cérebro. As linhas a negro representam as barreiras impostas ao movimento das moléculas de água, as linhas vermelhas correspondem à probabilidade *p* de deslocação, ou movimento esperado, em cada tipo de constituinte cerebral. a) Região preenchida por fluido; b) Substância cinzenta isotrópica; c) e d) imagens da SB condicionada a anisotropia numa direção c) e em mais do que uma direção d). (Fonte: Alexander, D. 2007) (210)174
- Figura 29** - Esquema da direção do gradiente aplicado e respetivo efeito na imagem resultante. As setas a branco indicam os ventrículos com baixa restrição, logo zona isotrópica, enquanto que o esplénio do CC (quadrado) se apresenta com IS diferentes

segundo a direção do gradiente aplicado. a) X, b) Y e c) Z. As setas pretas em b) e c) indicam outras áreas do cérebro caracterizado por alta difusividade, nestes casos ao longo de Y e Z, respetivamente. (Fonte: Tofts, P., 2003). (212)176

Figura 30 - Diagrama duma sequência EPI ponderada em difusão com a ilustração das propriedades do gradiente – valor b . (Fonte: Graessner, J., 2011) (202)178

Figura 31 - Padrões de preenchimento e formas de amostragem do Espaço K . (Fonte: Lusting, M. 2008). (215).....185

Figura 32 - Diagrama da Sequência EPI e modo “blipped” de preenchimento do Espaço K . (Baert, A., 2005). (216).....186

Figura 33 - Esquema representativo da obtenção da imagem de fase corrigida. (Fonte: Haacke, M. 2004). (218)192

Figura 34 - Exemplo de uma imagem de fase e a sua transformação numa imagem normalizada com realce das fases negativas. (Fonte: Haacke, M. 2004). (218)193

Figura 35- Índices ventriculares. Bi-frontal e bi-occipital (C), distância entre o terceiro ventrículo e as valas sylvianas (A); índice bi-caudado (B) e índice dos sulcos corticais (D) segundo Chatzidakis (2008). (114)195

Figura 36 - Avaliação linear do sistema ventricular proposto por Gado (1983). Largura do 3º. Ventrículo (1); Largura bi-frontal (2); Largura do caudado (3); Largura combinada de ambos os ventrículos (4). (Fonte: Gado, M.,1983). (115)196

Figura 37 - Em imagem de TC, ilustração dos graus 0-3 (da esquerda para a direita) de atrofia cortical segundo a escala de 4 pontos de Pasquier para avaliação da atrofia global no idoso normal segundo Mortimer et al, 2013. (168).....197

Figura 38 a) e b) - Exemplo da distribuição dos valores do sinal num *pixel* antes e após aplicação do filtro de suavização. (Fonte: Autor)207

Figura 39 - Procedimento de ajuste de janela e nível no mapa ADC. (Fonte: Autor) ..208

Figura 40 - Perfil de intensidades de sinal da sequência de imagens em anisotropia num caso de HV antes (A) e depois (B) da aplicação do filtro de suavização. (Fonte: Autor)209

Figura 41 - Metodologia de determinação do índice de Evan ($I = \frac{AA'BB'}{AA'BB'}$) ao nível do plano de *Flechsigs*. A) Representação esquemática (Fonte: Moore, D. 2012) (109). B) Exemplificação da medição (Fonte: Autor)212

Figura 42 - Imagem em plano coronal (à dta.) onde o ângulo caloso foi obtido a partir duma imagem em plano perpendicular à linha bi-comissural (à esq) e que passa pela protuberância anular segundo Ishii, (2008). (113).....213

Figura 43 - Exemplo de medida do ângulo caloso do caso 12, em imagem ponderada em T2 e técnica FLAIR, perpendicular à linha bicomissural, passando pela protuberância. (Fonte: Autor)213

Figura 44 - Imagens de crânio ponderadas em difusão com exemplo da marcação das ROI. (Fonte: Autor).....215

Figura 45 - Imagens obtidas pela técnica SWI. a- Imagem de magnitude; b - Imagem de fase; c - Imagem SWI; d - Imagem de minIP. (Fonte: Autor)	218
Figura 46 - a) Substância cinzenta do mesencéfalo numa imagem de fase filtrada, com exemplo da marcação da ROI na b) Substância <i>Nigra</i> e no c) Núcleo <i>Rubro</i> . (235)	219
Figura 47 - Exemplo da metodologia de avaliação da atrofia do lobo frontal através do córtex pré-frontal segundo Go, C. <i>et al.</i> (2012) (229).....	221
Figura 48 - Interface gráfica da aplicação <i>3D Slicer</i> após segmentação e remoção do osso no caso nº.20. (Fonte: Autor)	222
Figura 49 - Interface gráfica da aplicação <i>3D Slicer</i> após segmentação e parcelização para a substância cinzenta no caso nº.20. (Fonte: Autor).....	223
Figura 50 - Interface gráfica da aplicação <i>3D Slicer</i> após segmentação e parcelização para a SB no caso nº.20. (Fonte: Autor)	223
Figura 51 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 10). (Fonte: Autor).....	225
Figura 52 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 20). (Fonte: Autor).....	225
Figura 53 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 102). (Fonte: Autor)	226
Figura 54 - Exemplo da determinação da dimensão do CC no caso 1, segundo Figueira <i>et al.</i> (2007). (233) (Fonte: Autor)	227
Figura 55 - Imagem ponderada em FLAIR da região dos Centros semi-ovais. a) Imagem original; b) Imagem após aplicação de reconhecimento das HSB assinaladas a vermelho. (Fonte: autor).....	230
Figura 56 - Imagem ponderada em T2 com FLAIR, em orientação coronal da região do corpo caloso. a) Imagem original; b) Imagem após aplicação da GUIAL para reconhecimento das HSB, assinaladas a vermelho. (Fonte: Autor)	231
Figura 57 - Imagem em isotropia. a) Centro semi-oval com $b=500$ s/mm ² ; b) Núcleos da base com $b=500$ s/mm ² ; c) Centro semi-oval com $b=1000$ s/mm ² ; d) Núcleos da base com $b=1000$ s/mm ² ; e) Centro semi-oval com $b=2000$ s/mm ² ; f) Núcleos da base com $b=2000$ s/mm ² ; g) Centro semi-oval com $b=3000$ s/mm ² ; h) Núcleos da base com $b=2000$ s/mm ² . (Fonte: autor)	235
Figura 58 - Comparação do padrão giral frontal em duas imagens segmentadas e reconstruídas pelo <i>3D Slicer</i> . A) Com atrofia (caso 105) e B) Sem atrofia (caso 103) (Fonte: Autor)	266
Figura 59 - Variação da população portuguesa por NUTS II entre 2001 e 2011. Fonte INE. (35)	270

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição do número de equipamentos de Ressonância Magnética em Portugal, por distrito.....	98
Gráfico 2 - Percentagem de equipamentos de Ressonância Magnética existentes por região de saúde.....	100
Gráfico 3 - Distribuição dos equipamentos de RM em Portugal segundo o regime jurídico das instituições.	103
Gráfico 4 - Número de equipamentos identificados segundo a intensidade de campo magnético.....	105
Gráfico 5 - Estratificação dos equipamentos por grupo, segundo a classificação do campo magnético.....	105
Gráfico 6 - Intensidade de Gradiente de Campo Magnético nos equipamentos identificados.	106
Gráfico 7 - Evolução da instalação dos equipamentos de RM por intervalos de anos.	108
Gráfico 8 - Distribuição do tipo de bobina para estudos de crânio.....	110
Gráfico 9 - Concentração média de ferro estratificada por género e grupo etário.	239
Gráfico 10 - Concentração média de ferro por estrutura anatómica e género.....	240
Gráfico 11 - Distribuição da variável <i>status</i> lacunar por género.	244
Gráfico 12 - Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos casos com e sem atrofia em relação ao volume de LCR.....	261

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Rácio de equipamentos de Ressonância Magnética existentes por NUTS II, por habitante. (Fonte: Autor)	102
Tabela 2 - Número de equipamentos segundo a configuração física da gantry.....	107
Tabela 3 - Bobinas de crânio e respetivo número de canais	111
Tabela 4 - Valores de T1 e T2 calculados.	121
Tabela 5 - Dados relativos aos cérebros, <i>post-mortem</i> , em estudo.....	124
Tabela 6 - Variáveis do protocolo de aquisição para as imagens RM ponderadas em difusão e T1w.	204
Tabela 7 - Parâmetros de aquisição usados nas sequências DWI.	215
Tabela 8 - Valores da Relação entre o Sinal e o Ruído medido nas diferentes estruturas e valores- <i>b</i>	234
Tabela 9 - Valores da Relação entre o Contraste e o Ruído medido nas diferentes estruturas e valores- <i>b</i>	235
Tabela 10 - Casos recolhidos e não analisados - causas de exclusão. Erro! Marcador não definido.	244
Tabela 11 - Estatísticas descritivas de caracterização demográfica e clínica da amostra	242
Tabela 12 - Cruzamento das variáveis Idade, género e doença microvascular.	243
Tabela 13 - Correlações entre os valores do ADC nos hemisférios direito e esquerdo nas regiões anatómicas estudadas.....	249
Tabela 14 - Valores médios do ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) por género.....	249
Tabela 15 - Associação entre o ADC nos hemisférios homolaterais e o <i>status</i> lacunar.	251
Tabela 16 - Valores de ADC medidos na substância branca nos grupos com 65 ou mais anos e nos grupos com menos de 65 anos.	253
Tabela 17 - Valores de ADC medidos na substância cinzenta basal nos grupos com 65 ou mais anos, e nos grupos com menos de 65 anos.	255
Tabela 18 - Correlações entre o ADC e a isotropia nas regiões FC, tálamos e CSO.....	255
Tabela 19 - Estatísticas descritivas do volume e classificação das hiperintensidades da substância branca.....	256

Tabela 20 - Estatísticas descritivas dos volumes das estruturas anatómicas em mm ³	258
Tabela 21 - Tabela de correlações entre as variáveis <i>Status</i> Lacunar e as Hiperintensidades da substância branca segundo a classificação de Fazekas em periventriculares e profundas.	262
Tabela 22 - Correlação entre o índice do CC e o grau de atrofia cerebral.	263
Tabela 23 - Volume médio de segmentação nos casos classificados com e sem atrofia.	264
Tabela 24 - Valores comparativos dos indicadores de atrofia entre os casos 103 e 105.	265
Tabela 25 - Média das HSB por género e manifestação de <i>status</i> lacunar.	267

Lista de *softwares* e aplicações

(Nome, função e versão dos recursos informáticos utilizados. Ordenação alfabética pelo nome)

3D Slicer™

- Múltipla plataforma que opera sob MatLab. Pacote de *software* para visualização e reconstrução das imagens 3D do cérebro e análise do padrão giral frontal. V.4.3.1

FreeSurfer™

- Programa de segmentação estatística cvs_version \$Id: mri_segstat.c, v 1.75.2.9 2013/02/16
- Parcelização Anatômica Cortical cvs_version \$Id: mris_anatomical_stats.c, v 1.72 2011/03/02

IBM® SPSS® Statistics

- Análise estatística dos dados, v.22

Image J™

- Importação das imagens, leitura do sinal e processamento de imagem a partir dos dados DICOM. Versão 1.48q java 1.6.0_05 em modo [32-bit]

JDK™

- Software escrito em Java formado por um conjunto de ferramentas as quais permitem reconhecer a linguagem do Netbeans

MIBCA (Multimodal Imaging Brain Connectivity Analysis toolbox)

- Integração dum *pipeline* onde a informação é combinada e conduzida para o objetivo desejado, por agrupamento de diferentes análises e sequências de operações.

Netbeans™

- NetBeans IDE para reconhecimento automático das Hiperintensidades da Substância branca. V. JDK 7u71 with NetBeans 8.0.2, propriedade do editor Oracle.

Osirix™

- Mac DICOM faster viewer para importação das imagens do CD-ROM, armazenamento, visualização, análise e processamento. V.5.8.2 32-bit.

Philips DICOM viewer™

- Philips DICOM viewer™ R2.5, versão 1, nível 1. Visualização e manipulação utilização de ferramentas básicas no âmbito do pós-processamento. Observação e classificação das imagens quanto ao grau de atrofia, valor-*b*, medição do ângulo caloso e do índice de Evan.

Spin™

- *Signal Processing in NMR, 2011, Detroit, MI, USA* para quantificação da concentração de (²⁶Fe) na substância cinzenta basal.

Syngo MR™

- Visualização e processamento de imagens de difusão e renderização das fibras da substância branca, versão B19

TrackVis®

- *Software* para visualizar e analisar dados de fascículos e tratos da SB a partir da imagem de aquisição em difusão por RM.

Lista Braquigráfica

(Δt) - Intervalo de tempo

(φ) - Fase

(Θ) - Ângulo

^{26}Fe ; $^{26}\text{Fe}^{3+}$; $^{26}\text{Fe}^{2+}$ - Ferro neutro e formas reduzidas: catiões 3+ ($23e^-$) e 2+ ($24e^-$)

2D - Bidimensional

3D - Tridimensional

ACSS IP - Administração Central do Sistema de Saúde, Instituto Público

ADC – *Apparent Diffusion Coefficient*

ADM – Assistência na Saúde aos Militares

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ADSE – Assistência na Doença aos Servidores do Estado

AF - Anisotropia Fracional

APES – Associação Portuguesa de Economia da Saúde

ARS – Administração Regional de Saúde

ARWMC - *Age-Related White Matter Changes*

ASBRI - Alterações da Substância Branca Relacionadas com a Idade

ATP - Adenosina trifosfato

ATS - Avaliação das Tecnologias da Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

b – fator de mensuração do gradiente

B_0 – Campo Magnético principal

BHE - Barreira Hemáto-Encefálica

BOLD – *Blood Oxygen Level Dependent*

BPP - Modelo *Bloembergen-Purcell-Pound*

BW - *Bandwidth*

CC - Corpo Caloso

CIIT - *Chemical Industry Institute of Toxicology*

CMF - Concentração Média de Ferro

CNR - *Contrast to Noise-Ratio*

COF - Córtex Orbitofrontal

CR - Contraste-Ruído

C_p – *Circular polarization*

CPFDL - Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral

CPFM - Córtex Pré-Frontal Medial ou Ventral

CSO - Centro Semi-oval

D – Coeficiente de difusão da água

(D₂) - difusividade lenta
DA - Doença de Alzheimer
DACEHTA - *Danish Centre for Health Technology Assessment*
DFT - *Discret Fourier Transform*
DIL - Decaimento de Indução Livre
DL50 - Dose Letal Média
(D_r) - difusividade radial
DTI - *Diffusion Tensor Imaging*
DVa – Demência Vascular
DWI – *Diffusion Weighted Imaging*
EPE - Entidade Pública Empresarial
EPI - *Echo-Planar Imaging*
ERS – Entidade Reguladora da Saúde
ETL - *Echo Train Length*
EUA – Estados Unidos da América
EUnetHTA – *European Network on Health Technology Assessment*
EUROSTAT – *European Statistics*
FA – *Flip Angle* (Ângulo de nutação)
FC - Fronto-Calosa
FDA – *Food and Drug Administration*
FDRI - *Field-Dependent-Rate-Increase*
FID – *Free Induction Decay*
FLAIR – *Fluid Attenuation Inversion Recovery*
FLASH - *Fast Low Angle Shot*
fMRI- *Functional Magnetic Resonance Imaging*
FNPP - Federação Nacional dos Prestadores Privados
FONAR - *Field fOcused Nuclear mAgnetic Resonance*
FOV – *Field of View*
FSE – *Fast Spin Echo*
FSL - *Functional MRI Software Library*
G – Gauss (Unidade de Fluxo Magnético no SI)
G (x,y,z) – Gradiente segundo eixos ortogonais (x,y,z)
GDA - Grupo de Diagnóstico em Ambulatório
GDH – Grupo de Diagnóstico Homogéneo
GE – Eco de Gradiente
GP - *Globus Pallidus*
GRAPPA - *Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition*
Hg - Hemoglobina

HPN - Hidrocefalia de Pressão Normal

HR – *High Resolution*

HSB – Hiperintensidades da Substância Branca

HTA - *Health Technology Assessment*

HV – Hipertrofia ventricular

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IC - Intervalo de Confiança

ICC - Índice do Corpo Caloso

INE – Instituto Nacional de Estatística

INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

INHATA – *International Network of Health Agencies on Technology Assessment*

iPAT – *integrated Parallel Imaging Technique*

IR - Inversão da recuperação

IS - Intensidade de Sinal

LADIS - *Leukoaraiosis and Disability Study*

LAS - Left/anterior/superior

LBS – Lei de Bases da Saúde

LCR – Líquido Céfalorraquidiano

Lp – *Linear polarization*

LPS - Left/posterior/superior

LTM - Lobo Temporal Medial

MATLAB - *Matrix Laboratory*

MCDT – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

MCI – *Mild Cognitive Impairment*

MIP - *Maximum Intensity Projection*

mIP - *Minimum Intensity Projection*

MPR – *Multiplanar Reconstructions*

MS – Ministério da Saúde

MSDS - *Material Safety Data Sheets*

NC - Núcleo Caudado

NHS – *National Health Service*

NHS CRD - *National Centre for Reviews and Dissemination*

NICE – *National Institute on Clinical Excellence*

NINDS-AIREN - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*

NL - Núcleo Lenticular

NR - Núcleo Rubro

n.s. - não significativo

NUTS - Unidades Territoriais Estatísticas de Portugal

O₂ - Oxigénio

OCDE – Organização para o Crescimento e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPSS – Observatório Português do Sistema de Saúde

P - Probabilidade

PIB - Produto Interno Bruto

PM - *Post - mortem*

pmRM - Ressonância Magnética aplicada aos estudos *Post-mortem*

PPP - Parceria Público-Privada

PUT - *Putamen*

PVC - *Polyvinyl chloride*

qRM - Ressonância Magnética de quantificação

QuALY – *Quality Adjusted-Life Years*

R2 - rácio de relaxação transversal

RAA - Região Autónoma dos Açores

RAM - Região Autónoma da Madeira

RARE- *Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*

RF – Radio Frequência

RFC - Região Fronto-calosa

RGB - Código de cor em “Red, Green and Blue”

RM – Ressonância Magnética

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RPV - Região Peri-ventricular

Rsf - Resposta sem franquia

RSS - *Rotterdam Scan Study*

RX – Raios-X

Rx – *Receiver-Only*

SA - Sociedade Anónima de capitais públicos

SAR - *Specific Absorption Ratio*

SB - Substância Branca

SE – *Spin Echo*

SENSE – *SENSitivity Encoding*

SERSA - Serviços Regionais de Saúde dos Açores

SESARAM - Serviços de Saúde da Região Autónoma da Madeira

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SN - Substância *Nigra*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNR – *Signal-to-Noise Ratio*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPA - Setor Público Administrativo

SPACE – *Sampling Perfection with Application of optimized Contrast by using different flip angles Evolution*

SPM - *Statistical Parametric Mapping*

SS - *Single-Shot*

SWI - *Susceptibility Weighted Imaging*

T – Tesla (Unidade de Campo Magnético no SI)

T1 – Tempo de relaxação T1

T1w – Ponderado em T1

T2 – Tempo de relaxação T2

T2w – Ponderado em T2

TC – Tomografia Computorizada

TE - Tempo de Eco

TF - Transformada de Fourier

TH - Espessura de corte

TI - Tempo de Inversão

TOF - *Time Of Flight*

TR – Tempo de Repetição

TS – Tecnologias da Saúde

TSE – *Turbo Spin Echo*

Tx – *Transmitter – Only*

Tx-Rx – *Transceivers*

u.a. - unidades arbitrárias

UE – União Europeia

USS - Unidade de Planeamento e Instalações de Serviços de Saúde

WMH - *White Matter Hiperintensities*

VBM - *Voxel Based Morphometry*

VLE-CM - Valor Limite de Exposição para uma Concentração Máxima

VTA – Valor Terapêutico Acrescido

A Imagiologia tem hoje algumas exigências técnicas, na aquisição da Imagem. Tem também algumas exigências formais e criativas na interpretação, para além de exigências metodológicas de investigação. É ciência e sapiência.

J. Cruz Maurício

I. INTRODUÇÃO

A tecnologia, como expressão do avanço da ciência, acompanha a evolução histórica mostrando-se, sempre, mais singular e abrangente nalgumas áreas do conhecimento, como é o caso da Saúde.

Face ao que os equipamentos médicos representam atualmente no contexto da Saúde, com particular enfoque na tecnologia pesada, a Ressonância Magnética (RM) é uma das tecnologias do grupo de equipamentos de Imagem Médica que ainda suscita intensa reflexão sob várias perspetivas. (1)

Os avanços técnicos e científicos das últimas décadas na Biofísica, na Engenharia, na Biologia Molecular, na Bioquímica e na Clínica, em particular nas Neurociências, promoveram um conjunto de esforços multidisciplinares que contribuíram com progressos para a Imagem Médica. Porém, o entendimento do cérebro do idoso, os seus conceitos, limitações, transformações, métodos e técnicas continuam ainda a levantar mais perguntas do que respostas. Os programas de prevenção da doença e promoção da saúde desenvolvidos pela Saúde Pública e o avanço das tecnologias médicas resultaram, entre outros impactos, num crescimento da população idosa. Estima-se, em 2030, uma composição

demográfica com 20% de indivíduos acima dos 65 anos e uma população ativa com 25% acima dos 55 anos. (2)

Estes fatores têm gerado o interesse de muitas áreas na medida em que terá de existir uma adaptação às transformações sociais decorrentes do fenómeno designado por “The Silver Tsunami” originário dos EUA e generalizado um pouco por todo o mundo. Este fenómeno, depois das alterações introduzidas nas leis da Segurança Social tem produzido um rápido crescimento na idade da população ativa, com repercussões económicas, sociais e na saúde.

Segundo o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (2014), 83% do peso global da doença centra-se nas doenças crónicas. Deste modo, têm emergido paradigmas que confrontam *austeridade e envelhecimento*, emergindo assim uma nova estratégia de gestão nas prioridades e governação integrada dentro dos hospitais, e outros serviços de saúde, de modo a responder adequadamente a esta transformação, a qual se reflete tanto nos profissionais como nos doentes. Estes novos modelos patenteiam, duma forma global, a deslocação de recursos e maior centralização da fatia da despesa nos cuidados de longo prazo ou continuados, relativamente aos restantes níveis de cuidados.

Esta adequação deverá ser alargada, em curto prazo, aos serviços clínicos sob a forma de novas abordagens da doença e dos doentes, sobretudo na área da Imagem Médica com a devida conformidade, não apenas da gestão mas também dos métodos, dos equipamentos e das práticas.

Até ao advento das recentes sequências de Ressonância Magnética (RM), o método tradicional de aquisição da imagem teve um papel algo limitado na sua aplicação fisiopatológica no que se refere à patologia microvascular cerebral.

Estima-se que a, entre 5 e 15%, destes doentes, com doenças crónicas e, sob vigilância pós-avaliação clínica, a qual integra a RM com difusão, lhes é modificado o diagnóstico, o prognóstico e, nalguns casos, o plano terapêutico. (3), (4) (5)

1.1 Problemas e Motivações

Os mais recentes métodos de neuroimagem introduzidos nos anos 80, tal como a Ressonância Magnética permitiram obter imagens detalhadas do cérebro humano *in vivo*. Essas imagens revelam, muitas vezes, achados imprevistos na substância branca (SB), face ao padrão normal, com elevada propensão para os indivíduos idosos. Frequentemente identificadas como Hiperintensidades da Substância Branca (HSB), verifica-se que coexiste alguma associação destas alterações com fatores de risco vascular e com a variável idade. No entanto, são muitas vezes inespecíficas e comprova-se que nem sempre essa associação é linear. Embora nas duas últimas décadas tenham surgido várias publicações sobre este assunto, ele continua ainda pouco explicado. (6)

Neste contexto, a doença microvascular cerebral é a causa mais frequente de comprometimento cognitivo vascular no idoso sendo as características na imagem do tipo lesões isquémicas da SB (Leukoaraiosis) e enfartes lacunares (*Status lacunar*). (7)

A nível individual este quadro clínico é variável e os determinantes dos poucos resultados existentes não estão completamente documentados. Em paralelo à patologia vascular, a avaliação da atrofia cerebral regional e generalizada pode contribuir para o impacto sobre o resultado clínico. A atrofia cerebral, reconhecida por um decréscimo no volume cerebral e aumento do sistema ventricular, pode ter uma melhor caracterização quando estudada em simultâneo com o volume das HSB, ainda que no idoso não seja evidente um quadro neuropatológico. (7)

Também em meados dos anos 80 foram estabelecidos os princípios elementares da imagem por RM ponderada em difusão, numa combinação das sequências *fast-T2* convencionais com o estudo da difusão molecular da água sob ação de gradientes modificadores. (4), (8)

A difusão estuda assim a relação entre as restrições ao movimento aleatório da água dos espaços extra e intracelulares dos tecidos, cujo sinal na imagem dependerá da velocidade, direção e da relação entre as membranas. (4), (8), (9)

A avaliação da direção do movimento micro-molecular da água permite-nos detetar e monitorizar as mais subtis alterações cerebrais. Para tal, é necessária a utilização da combinação perfeita de parâmetros de aquisição de imagem, recorrendo a uma elevada resolução espacial, uma aceitável relação sinal-ruído e uma imagem livre de artefactos. Devem ainda ser considerados os efeitos dos artefactos do desvio químico ou de suscetibilidade e controlada a fase cardíaca habitualmente através da pulsação periférica.

O leque de aplicações clínicas da difusão tem vindo a ser ampliado, no entanto, a técnica é muitas vezes subaproveitada pelo desconhecimento dos seus benefícios e das suas potencialidades no prognóstico do risco cérebro-vascular associado, sobretudo aos doentes acima dos 65 anos, com alterações microvasculares.

Estudos de RM em anisotropia mostram que a depressão de aparecimento tardio está relacionada com a perda de integridade dos circuitos sub-corticais da SB em particular da região pré-frontal, enquanto que estudos mais recentes explicam a doença obsessiva compulsiva em relação com os circuitos pré-frontais, orbito-frontais e fronto-subcorticais. (10), (11)

Um dos desideratos principais nas entidades patológicas enunciadas é o rápido diagnóstico, pelo que a difusão em associação com outras sequências de aquisição rápida, o cálculo dos mapas dos coeficientes aparentes de difusão e a otimização da dependência de direção, permitem um diagnóstico mais preciso.

Neste contexto, a tecnologia por RM em Portugal pode desempenhar um papel primordial se for objeto duma utilização eficiente, duma distribuição otimizada, dum aproveitamento coerente e duma aquisição e/ou renovação justificadas.

Privilegiou-se, neste estudo, o lobo frontal, a região fronto-calosa e as estruturas basais dada a sua importância no estabelecimento e construção de redes dos complexos de associação entre o córtex e as restantes regiões do encéfalo e medula.

Focou-se o estudo na população idosa atendendo ao aumento da longevidade e às relações das alterações radiológicas da SB com a doença microvascular bem como a sua prevalência na população portuguesa.

Procurou-se conhecer a distribuição de equipamentos de RM em Portugal uma vez que é uma tecnologia predominantemente instalada em instituições de gestão privada que fogem ao conhecimento integral do Ministério da Saúde, desconhecendo-se também a sua operabilidade neste contexto.

Conhecendo as suas vantagens na caracterização das alterações microvasculares pretendeu-se investigar a rotina quanto ao uso da técnica de difusão aplicada aos estudos cerebrais.

Utilizou-se como método de estudo radiológico a Ressonância Magnética, por ser um método de elevada sensibilidade tecidual e em crescente expansão. Optou-se por incidir na tecnologia de intensidade de campo de [1,5]T por ser a tipologia de equipamento mais frequente em Portugal.

Recorreu-se às métricas da quantificação por RM, por serem métodos de elevada precisão no estudo do cérebro do idoso e estarem, a nosso ver, subaproveitadas nas suas potencialidades.

1.2 Estrutura da Tese

Esta tese, considerando a linha de investigação de que deriva – Ciências da Vida - especialização em Medicina Clínica - Biotecnologia, reúne e reflete sobre três vertentes ligadas à RM e interdependentes em relação a uma problemática comum.

A primeira, e que dá origem ao **Capítulo II**, (páginas 57-113), trata da caracterização da Tecnologia por Ressonância Magnética existente em Portugal, a qual inclui uma avaliação da aplicação da técnica de Difusão Anisotrópica nos estudos cerebrais.

A segunda, descrita no **Capítulo III**, (páginas 115-162), descreve o estudo anátomo – radiológico que recaiu sobre parâmetros de quantificação assente na temática do cérebro do idoso.

No **Capítulo IV**, (páginas 163-269), é apresentado o estudo técnico - radiológico para avaliação e otimização da imagem ponderada em difusão em estudos clínicos.

1.3 Objetivos de Conhecimento

Um aprofundado conhecimento do curso natural e dos fatores clínicos de prognóstico das alterações da SB de causa vascular são da máxima importância no momento da decisão do protocolo terapêutico. Este aspeto é tanto mais importante quando entendidas as tendências políticas na saúde, admitindo os diferentes fatores de pressão política e social sobre o ambiente clínico. (12)

Enquadrada no contexto nacional tecnológico, epidemiológico e de acessibilidade, empreende-se este estudo como uma contribuição para a otimização dos parâmetros de aquisição de imagens cerebrais e aperfeiçoamento das estratégias de processamento, com vista à obtenção de uma mais fiável caracterização, quantificação e predição evolutiva desta patologia, com patenteado impacto na melhoria dos indicadores de saúde da população.

Com fundamento na evidência de que a deterioração intelectual do idoso se poderá relacionar com as pequenas raras-a-múltiplas lesões vasculares da SB, sobretudo pré-frontal, fronto-calosa e com a atrofia do corpo caloso, o presente estudo por RM visa otimizar e realçar a contribuição das imagens obtidas em ponderação por Difusão, Suscetibilidade Magnética e T1w nos doentes sem e com doença microvascular.

Foram ainda objetivos deste trabalho:

- Caracterizar a acessibilidade da população aos estudos de Ressonância Magnética através da distribuição dos equipamentos que permitem a aplicação das técnicas de difusão e suscetibilidade magnética, e a sua cobertura demográfica nacional;
- Sensibilizar os decisores políticos para a necessidade de uma regulação na distribuição de equipamentos;
- Alargar o espectro de utilização das métricas da difusão e da atrofia cerebral e torná-las uma potencial ferramenta na previsão de eventos cerebrais nos doentes com risco cérebro-vascular;
- Alertar para a importância destas ferramentas clínicas na rotina imagiológica;

- Estabelecer padrões de semiologia imagiológica (graus) para analogia com o envelhecimento cerebral;
- Propor a aplicação da RM salientando a sua importância no estudo de populações de risco definido, como sejam: hipertensão, aterosclerose e doenças neuropsíquicas, atendendo aos indicadores de saúde da população e às metas previstas no Plano Nacional de Saúde;
- Propor recomendações para a adequada seleção dos parâmetros de aquisição de imagem e processamento visando o incremento da sensibilidade e especificidade, diminuição de artefactos e garantia da qualidade de imagem para diagnóstico.

Decorrentes destes, serão encontrados, no início de cada capítulo, os objetivos específicos que orientaram os trabalhos em cada uma das etapas do estudo.

1.4 Procedimentos Ético-legais e de Segurança

(Conforme o disposto na alínea e) do Artº.22.º do Capítulo II do Despacho n.º 6445/2015, publicado no D.R. n.º. 111 - II Série de 9 de junho de 2015)

Na vertente tecnológica obteve-se o apoio da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) para expedição e receção das cartas e formulários. A estrutura e conteúdo do formulário enviado às instituições de Saúde obtiveram a aprovação prévia do Sr. Presidente da ACSS, após parecer positivo do Departamento de Gestão da Rede de Serviços e Recursos em Saúde - Unidade de Planeamento e Organização de Serviços de Saúde. (APÊNDICES I a III)

Para o estudo Anátomo - Radiológico, apresentado nos pontos 3.1.1 e 3.1.2 desta tese, as imagens foram obtidas no Departamento de Imagiologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central – Polo Hospital de S. José, a partir de cérebros de cadáveres conservados, doados pelos próprios em vida ao gabinete de doação da Nova Medical School FCM-UNL para efeitos de ensino e investigação. Esta componente obteve o apoio do Departamento de Anatomia desta Faculdade e a autorização do Conselho de Administração e Direções Técnica e Clínica da instituição de acolhimento acima citada. (APÊNDICES IV a VIII) O procedimento obedeceu às regras internas de manipulação e

transporte de espécimes, vigentes no gabinete de doação e respeitaram o estabelecido no Decreto-Lei nº. 274/99 de 22 de julho.

Na componente Técnico-Radiológica, os estudos foram conduzidos ao abrigo da permissão para a utilização dos dados e das diretrizes providas do Conselho Clínico para investigação, interno à instituição de acolhimento. (APÊNDICES IX a XI) Tratou-se de um estudo com análise retrospectiva a partir da base de dados clínicos e das imagens de RM, anonimizados pela instituição clínica onde foram obtidos - Centro Radiológico de Tomar. Todos os casos correspondem a indivíduos que realizaram o exame de RM sob uma justificação clínica e em resposta a uma prescrição médica.

Foram cedidos os dados gravados em CD-ROM anonimizado, quanto aos dados pessoais do doente exceto os importantes para o estudo: Género e idade. O processo de anonimização foi efetuado antes dos casos saírem da instituição com a supressão do nome do doente, e codificado segundo um número ID (Identity). Foi assim possível estabelecer a correspondência das imagens com o relatório médico, em papel, também anonimizado e codificado sob a mesma regra.

A supressão do nome do doente, de cada imagem, foi feita seletivamente através duma opção existente no *software* de gravação do CD.

Previamente à realização do exame de RM todos os doentes foram sujeitos ao seguinte protocolo:

1. Informação ao doente sob a forma de formulário escrito;
2. Obtenção do consentimento para elaboração do exame de RM e eventual utilização dos dados, materializados na cedência de imagens radiológicas e informação clínica para estudos de investigação sendo garantida a confidencialidade dos dados na divulgação dos resultados. Aos doentes que, por razões diversas, revelavam manifesta dificuldade no preenchimento do documento foi disponibilizado apoio, tendo o profissional de saúde se assegurado que o doente tinha compreendido toda a informação; (APÊNDICE XII)
3. Disponibilização de informação adicional, se o doente a requeria ou mostrava dificuldade na interpretação da informação escrita. Foi dada a possibilidade de

revogação do consentimento apresentando posteriormente intenção escrita ou verbal;

4. Explicação das contraindicações e aplicação do questionário de segurança para exames de Ressonância Magnética seguindo as *guidelines* do *American College of Radiology*. (APÊNDICE XIII)

Não houve lugar a quaisquer intervenções complementares, morosas, barulhentas, desconfortáveis ou que colocassem em risco a integridade física ou psicológica dos doentes.

Foram observados os princípios da legitimidade e proporcionalidade constantes nas orientações da deliberação 227/2007 da Comissão Nacional de Proteção de Dados para estudos retrospectivos. <http://www.cnpd.pt/bin/orientacoes/DEL227-2007-ESTUDOS-CLÍNICOS.pdf>

Foram aplicadas as regras de segurança em RM tendo por base o documento: “Expert Panel on MR Safety. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013. 37:501-530”

Foram acautelados os princípios constantes na declaração de Helsínquia quanto à privacidade, confidencialidade, riscos e benefícios do estudo.

Em suma, foram cumpridos todos os preceitos requeridos em pesquisa com seres humanos e todas as ações acima descritas foram sujeitas ao parecer da Comissão de Ética em investigação da Faculdade de Ciências Médicas da Nova Medical School, sob o número de processo (nº23/2014/CEFCM) a qual deliberou favoravelmente e aprovou o estudo, por unanimidade, em 16 de junho de 2015. (APÊNDICES XIV a XVII)

Humanity is acquiring all the right technology for all the wrong reasons.

R. Buckminster Fuller

II. ESTUDO DA TECNOLOGIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PORTUGAL

A imagem por Ressonância Magnética (RM) invadiu os cenários clínicos a partir da segunda metade dos anos 80 e comparativamente aos métodos de imagem por Raios X (Rx) ofereceu uma notável combinação entre segurança, quanto à exposição às radiações ionizantes, elevadas resolução espacial e de contraste, no que se refere à qualidade de imagem e, enquanto teste de diagnóstico, uma multifacetada sensibilidade e especificidade. (13)

A RM é atualmente um método de diagnóstico integralmente implementado na prática clínica e em crescente desenvolvimento.

Devido à sua capacidade de diferenciação tecidual o espectro das aplicações em RM estende-se a todos os órgãos e sistemas humanos e tem capacidade para explorar aspetos morfológicos, anatómicos e funcionais, (14), (15), (16) pois, para além das imagens dos tecidos e órgãos tem também capacidade para caracterizar os constituintes químicos, fornecer medidas quantitativas, funcionais e determinar propriedades físicas. (13)

Podemos, assim, afirmar que os benefícios resultantes da RM são inequívocos. Os recursos tecnológicos associados vieram proporcionar

os meios necessários para um diagnóstico mais preciso, no entanto, daí também têm resultado consequências negativas tal como a perda de importância atribuída ao exame clínico. A sedução pelos equipamentos sofisticados veio escalar o aumento dos custos com a Saúde pelo uso crescente de exames complementares de diagnóstico. Isto deve-se em grande medida a uma autoproteção dos profissionais de Saúde, a um aumento da satisfação dos doentes e também à fragmentação de competências dentro dos contextos da Saúde, promovendo um predomínio de práticas maioritariamente tecnicistas e um declínio das práticas clínicas. (1), (17), (18)

Afim de promover uma utilização mais efetiva dos recursos tecnológicos em Portugal, o qual contemple uma real equidade no acesso e uma maior justiça distributiva na Saúde, no que se refere à acessibilidade da população a exames de RM, esta secção, assente numa análise exploratória, teve como objetivos específicos:

- Conhecer a condição portuguesa quanto às tecnologias por RM.
- Fazer a sua caracterização tecnológica.
- Explorar a distribuição territorial de equipamentos segundo a organização geodemográfica.

No domínio das aplicações desta tecnologia à clínica a caracterização teve como foco para além da RM cerebral em geral, sobretudo os estudos com o protocolo de aquisição *standard*, ponderação em difusão molecular (DWI), Ponderação em Suscetibilidade Magnética (SWI) para quantificação do ferro (^{26}Fe) e avaliação por Coeficiente Aparente de Difusão (ADC).

Simultaneamente pretendeu-se fazer uma análise dos sistemas de cobertura das Tecnologias em RM em Portugal e verificar se existem variáveis que possam influenciar esta distribuição. Por fim foram identificadas e são sugeridas medidas para a melhoria da acessibilidade da população aos meios complementares de diagnóstico, por RM, disponíveis e estabelecida uma comparação com a conjuntura Europeia.

As dimensões analíticas estudadas foram a Tecnológica, Sociodemográfica e Económica. Através destas, foram organizadas sequencialmente as etapas de recolha

de informação e os dados obtidos foram estratificados e agrupados segundo as mesmas dimensões de análise.

À semelhança de estudos europeus, para levar a efeito esta compilação, recorreu-se a várias fontes de informação e a uma metodologia faseada, validada pela triangulação dos resultados.

2.1 Avaliação das Tecnologias da Saúde

As Tecnologias da Saúde são conjuntos de cuidados de Saúde e outros meios, materiais ou não, articulados entre si, que se distinguem dos restantes bens e serviços por terem o objetivo principal de obter Saúde. Consequentemente, a prova de que um determinado bem ou serviço permite aumentar a Saúde de quem o consome é uma condição necessária para que este possa ser considerado cuidado de Saúde. (19)

A INHATA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) define Tecnologias da Saúde como sendo qualquer intervenção que pode ser usada para promover a Saúde e prevenir, diagnosticar ou tratar doenças. Isto inclui a prevenção, reabilitação, cuidados continuados, medicamentos, produtos farmacêuticos, dispositivos médicos, procedimentos médicos e cirúrgicos, e os próprios sistemas de Saúde. (20)

A Avaliação das Tecnologias da Saúde (ATS) é um campo multidisciplinar de análise política da Saúde. Estuda as implicações médicas, sociais, éticas e económicas do desenvolvimento, difusão e utilização das Tecnologias da Saúde (TS). (20)

Para que uma dada tecnologia seja adotada tem que ser provada a sua efetividade relativa e a justificação do esforço orçamental para o financiamento quer da sua implementação quer da sua utilização. Este exercício pressupõe a sua hierarquização em termos de relação custo-efetividade face a outras alternativas. As agências de avaliação das tecnologias da Saúde têm, por isso, a missão de avaliar o impacto global da nova tecnologia sobre os ganhos em Saúde em função do orçamento. (19)

Conhecem-se vários critérios e modelos de análise para a avaliação das Tecnologias da Saúde. Estes critérios devem incluir os seguintes domínios: a) Estado atual da utilização da tecnologia; Descrição das características técnicas da tecnologia; Segurança; Precisão do diagnóstico; Efetividade; Análise de custos e avaliação económica; aspetos éticos; aspetos organizacionais; aspetos sociais e aspetos legais. (21), (22) A análise de custos deve considerar os custos diretos e indiretos e para a avaliação se tornar mais robusta pode incidir sobre as análises de custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. A análise de custo-efetividade tem em conta os

anos de vida ganhos e a análise custo-utilidade considera a unidade QuALY's (Quality Adjusted Life-Year) ou seja, os anos de vida ganhos ajustados à sua qualidade.

Atualmente têm surgido opiniões que discutem a inclusão de um limiar ponderado no custo que o decisores estão dispostos a pagar por determinadas QuALY(s) relativamente a determinada intervenção/tecnologia. Esta discussão tem sido polémica e considerada distante de uma real análise das Tecnologias da Saúde. (23)

Existem mundialmente estruturas e entidades organizadas que se ocupam da Avaliação das Tecnologias da Saúde e de todas as funções a ela ligadas, tais como normalização, regulamentação, planeamento, vigilância e fiscalização.

A INAHTA, criada em 1993, é uma organização sem fins lucrativos que reúne atualmente 53 agências-membro de Avaliação de Tecnologias da Saúde, distribuídas por 29 países, incluindo América do Norte, América Latina, Europa, Austrália e Nova Zelândia. Os membros locais dos países integradores são também organizações sem fins lucrativos dependentes de estruturas governamentais que produzem os seus planos e os programas de ATS.

Os resultados da Avaliação de Tecnologias da Saúde feitos na Europa são coletados e produzidos pelo NHS CRD (National Centre for Reviews and Dissemination) na Universidade de York no Reino Unido a partir das informações obtidas pelas agências-membro da INAHTA.

Em 2005, um grupo de 35 organizações Europeias sob a liderança do grupo *Danish Centre for Health Technology Assessment* (DACEHTA) em Copenhaga, deu início ao *EUnetHTA project*.

A EUnetHTA constitui-se assim como uma rede europeia de organizações governamentais, sem fins lucrativos, obtidas por nomeação, que colaboram conjuntamente com as agências regionais e que contribui para a ATS em 35 países europeus.

O projeto EUnetHTA foi estabelecido para criar uma rede eficaz e sustentável ao nível das ATS em toda a Europa. O seu propósito é congregar órgãos públicos com domínio em TS, centros de investigação e ministérios da Saúde, permitindo uma efetiva troca

de informação e de apoio às decisões em políticas de Saúde por parte dos Estados-membro. Desta forma, pretende promover um uso mais eficiente dos recursos por parte dos Estados-membro e da União Europeia, reforçar as ligações entre agências bem como apoiar os países sem estruturas organizadas e institucionalizadas em ATS ou com experiências insipientes nesta matéria. Os seus objetivos específicos foram definidos para facilitar a rápida colaboração e elaboração do desenvolvimento de um conjunto de instrumentos que permitiram pôr em prática os objetivos estratégicos. Pretende-se que os dados produzidos visem o desenvolvimento de informação confiável, oportuna e transparente para a partilha entre países europeus de modo a exemplificar as melhores práticas desenvolvidas em cada um.

Vários projetos têm vindo a ser postos em curso, a nível europeu e de forma faseada, abrangendo todas as unidades da rede. Entre 2006 e 2008 os principais objetivos dos projetos implementados foram o desenvolvimento organizacional e estrutural, a criação de sistemas de gestão da Informação, a implementação de estratégias de comunicação e gestão, a implementação de bases metodológicas baseadas nas melhores práticas existentes (Core HTA Structure), adaptação de testes e questionários e da sua validação, aperfeiçoamento de modelos adequados aos contextos sociais, políticos, económicos e de Saúde de cada país, a construção de um fórum aberto permitindo a troca de opiniões, expectativas e comentários sobre ATS entre as partes interessadas, a produção de instrumentos comuns para monitorizar o desenvolvimento de Tecnologias de Saúde, estabelecer prioridades e fornecer aos decisores da Saúde informações relevantes sobre as novas tecnologias emergentes.

Em 2009, a Comissão para a Saúde e o Programa dos Estados-membro da UE decidiram continuar a promover o desenvolvimento das agências de ATS na Europa, através do financiamento da Ação Comum sobre HTA - *EUnetHTA Joint Action I* (2010-2012).

A ação desenvolvida entre 2010 e 2012 promoveu um conjunto de medidas que testam a compatibilidade e a interoperabilidade dos instrumentos de monitorização e avaliação e que garantem a divulgação célere dos resultados obtidos. A *Joint Action II* 2012-2015 irá concentrar-se no reforço da aplicação prática de meios, abordagens e

metodologias e da sua disseminação através duma colaboração transfronteiriça entre Estados-membro por forma a aproximar as melhores práticas . (20)

No livro “Três olhares sobre o futuro da Saúde em Portugal”, (24) é referido:

“É fundamental avançar no sentido da criação de uma agência nacional de avaliação de tecnologias de Saúde, independente do poder político, com autonomia técnica e científica, idónea e altamente qualificada”.

Os autores defendem que, tendo em conta a limitação de recursos, é necessário qualificar as escolhas através da avaliação criteriosa da inovação tecnológica e terapêutica, e da decisão da sua utilização, em cada caso particular considerando os parâmetros custo-efetividade, e o princípio de custo-oportunidade. (24)

Em 2014 foi criado em Portugal o SiNATS (Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde), a cargo do INFARMED, I.P., o qual surge com o objetivo de dotar o sistema de Saúde Português de um instrumento único que melhore o desempenho, através da introdução e adoção das melhores práticas ao nível europeu, no que se refere à utilização de Tecnologias de Saúde e dispositivos médicos. (25)

Os objetivos específicos do SiNATS são os seguintes:

- 1 - Maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos
- 2- Contribuir para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde
- 3- Garantir a utilização eficiente dos recursos públicos em Saúde
- 4- Monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias
- 5- Reduzir desperdícios e ineficiências
- 6- Promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante
- 7- Promover o acesso equitativo às tecnologias

Após a leitura integral do documento, embora seja referido que o SiNATS pretende proceder à avaliação técnica, terapêutica e económica das Tecnologias da Saúde, percebe-se que se reveste de um carácter predominantemente económico e muito centrado na política do medicamento. O propósito desta estrutura é

fundamentalmente dirigido à avaliação das Tecnologias de Saúde para a utilização eficiente dos recursos públicos remetendo as vertentes de avaliação, baseadas em critérios científicos, para uma comissão independente constituída por peritos. A avaliação enquadrada nas necessidades em Saúde não é citada.

Os dispositivos médicos mencionados são sobretudo próteses, dispositivos para osteossíntese, implantáveis ou dispositivos eletrónicos do tipo estimuladores ou outros.

Não é visível em todo o documento qualquer menção às tecnologias de equipamentos pesados continuando essa vertente desprotegida de avaliação e regulamentação. O processo de licenciamento destes equipamentos encontra-se a cargo da ERS. Até ao momento da publicação do documento a distribuição de agências com função de avaliação sistemática de Tecnologias de Saúde aplicadas aos dispositivos médicos no mundo segue a mancha da figura 1 deixando Portugal fora do sistema. (25)



Figura 1 - Cartograma da distribuição das Agências de Avaliação de Tecnologias da Saúde no mundo. (Fonte: SiNATS, 2014) (25)

2.2 Equidade e Avaliação das Necessidades em Saúde

O tema das desigualdades sociais reveste um alargado espectro de processos e dimensões sociais: as desigualdades de classe, género e etnia, acesso à Saúde, educação, cultura e desigualdades políticas e de participação social. No atual contexto societal importa aprofundar a temática das desigualdades quando se verificam mudanças profundas das sociedades, refletidas nas suas dimensões institucionais, culturais, económicas, políticas e sociais. (26)

As principais mudanças na economia mundial e os desequilíbrios de crescimento económico na era da globalização são o tema principal do estudo das Nações Unidas de 2010 com o título “A Situação Económica e Social no Mundo”. Indica que desde os princípios da década de 80, com raras exceções, as desigualdades de rendimento dentro dos países aumentaram e que alterar esta tendência da economia mundial, para evitar que se torne uma fonte de novas tensões e de insegurança, será um grande desafio. (26), (27) O elemento fulcral desse desafio é o desenvolvimento sustentável o qual implica uma abordagem de ajustamento entre a riqueza material, a proteção do ambiente natural e a necessidade de garantir a equidade e a justiça social. (27)

Muito se tem escrito sobre Portugal, porém, a temática das desigualdades não é a preferida pelos autores. Nos dados do Observatório das Desigualdades em Portugal, o nosso país surge, nos diversos índices usados para comparações nacionais e internacionais, designadamente o índice Gini¹ e o S80/20², como um dos países mais assimétricos da Europa. (26)

A equidade em Saúde e nos cuidados de Saúde são valores de justiça distributiva. Este princípio representa um direito essencial para atingir uma melhor Saúde e preocupa-se com a redução das desigualdades em Saúde e nos cuidados de Saúde entre classes socioeconómicas. (28) A equidade em Saúde tem vindo a ser, desde a criação do SNS,

¹ Gini – coeficiente apresentado entre 0 e 1 respetivamente quando a distribuição dos rendimentos está dividida homogeneamente ou quando se centra apenas num indivíduo.

² S80/20 – Rácio definido entre o quintil 1-5 referente aos rendimentos auferidos por 20% da população.

um tema sempre presente na discussão política. A Lei de Base II da Saúde (29) referente às Políticas de Saúde cita na sua alínea b) que:

“É objetivo fundamental obter a igualdade dos cidadãos no acesso aos cuidados de Saúde, seja qual for a sua condição económica e onde quer que vivam, bem como garantir a equidade na distribuição de recursos e na utilização de serviços;”

Em 1998, a despeito das consideráveis divergências entre as políticas de Saúde a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou um quadro político comum para as políticas de Saúde em 51 países configurando assim a Região Europeia da Saúde da OMS. (30), (31)

Foi então definida a “Health for all XXI” que tem dois objetivos principais: promover e proteger a Saúde das pessoas ao longo da vida, e reduzir a incidência das principais doenças bem como aliviar o sofrimento que estas causam. Três valores básicos formam o seu fundamento ético: *i)* a Saúde como um direito humano fundamental, *ii)* a equidade da Saúde e da solidariedade em ação, e *iii)* a participação e responsabilidade para o contínuo desenvolvimento da Saúde.

Apesar destas iniciativas, dados de Dezembro de 2010 do Observatório Português das Desigualdades e do INE revelam que, no ano de 2009, por cada 1000 habitantes, em termos médios, existiam disponíveis, em Portugal, 3.4 camas em estabelecimentos de Saúde e apetrechadas para internamento imediato, sendo esse rácio mais elevado nas regiões autónomas dos Açores e da Madeira. Pelo contrário, no Algarve e no Alentejo este indicador registou os valores mais baixos (2.1 e 2.2, respetivamente). O número de camas de hospital em Portugal, entre os valores de 26 países europeus, era o antepenúltimo em 2008 com 336,8 por 100.000 habitantes ficando-lhe infra apenas o Reino Unido com 336,7 e a Espanha com 324,5. Para o mesmo indicador a Alemanha registava um valor de 820,3 camas. (32)

Admitindo o início da crise financeira e económica em 2008, muitos países europeus reduziram os gastos na Saúde como parte de estratégias de redução de custos. Desencadearam métodos mais amplos para sobreviver em grandes défices orçamentais e crescente endividamento em relação ao PIB. (20)

O total de despesas na área da Saúde em Portugal representava em 2008 mais de 9% do PIB. Dados de 2008 do Observatório mostram que a França, Dinamarca e Alemanha são os países do grupo da UE-28 e Estados Unidos cujos governos mais gastam em cuidados em Saúde (10,9; 10,3; e 15,6 em percentagem do PIB respetivamente). Em último lugar encontra-se o Chipre e a Roménia com 5,8 e 5,3 % para este indicador. (32)

O relatório da OMS de 2011 na secção que trata das desigualdades entre países salienta a importância de obter os resultados com base em indicadores de recursos e distribuição de serviços em Saúde entre países e subgrupos de populações. Apresenta 3 indicadores referentes a 93 países sob a forma de dados agregados – *i)* percentagem de partos assistidos por pessoal de Saúde qualificado, *ii)* cobertura de vacinação contra o sarampo entre crianças entre 1 e 5 anos e *iii)* taxa de mortalidade infantil desagregada em relação à residência rural ou urbana, rendimento familiar e nível de escolaridade da mãe. A expressão dos fatores socioeconómicos e as diferenças inadequadas e evitáveis em Saúde que recaem na prestação de serviços de Saúde a partir da localização geográfica, etnia e género, não são apresentadas separadamente. Sobre Portugal não existem, em qualquer indicador, dados disponíveis para o item das desigualdades. (31)

A avaliação de necessidades em Saúde é um processo complexo com o objetivo de determinar e abordar as diferenças entre uma situação atual ou condição, e a desejada. É uma atividade estratégica e uma parte do processo de planeamento que visa melhorar o desempenho e otimizar recursos. No caso da tecnologia em particular, a avaliação de necessidades é a identificação e definição de requisitos priorizados em relação aos dispositivos e equipamentos médicos. A análise exaustiva da avaliação das necessidades deve incluir o potencial impacto sobre o desempenho dos operadores de equipamentos médicos e a disponibilização de serviços dentro do contexto de capacidades do sistema em que estas estão inseridas. A avaliação das necessidades deve ser realizada de acordo com os diferentes cenários e sob variadas circunstâncias.

A metodologia de avaliação de necessidades em Saúde deve ser iniciada por uma série de questões sobre o que existe, o que deveria existir e quais as melhores práticas

recomendáveis com base em análise de *benchmark*. Estas questões devem ser respondidas com base numa reflexão e análise considerando os recursos humanos, a população e os dados epidemiológicos. No que alude à tecnologia pesada de equipamentos médicos, vários estudos e critérios devem ser analisados. Os objetivos da instituição onde é instalada, as infraestruturas, projetos de aplicação, a rentabilização a médio e longo prazo e o estado do desenvolvimento dos recursos humanos são considerações que antecedem a compra de um equipamento. (33)

A avaliação das necessidades em Saúde pressupõe uma monitorização regular como parte de um programa eficaz para equipamentos médicos, sempre que se implementa um programa de manutenção, quando se atualiza um inventário, quando se reavaliam departamentos ou quando se substituem equipamentos.

Os resultados produzidos pela OMS refletem os dados da OCDE, OMS e EUROSTAT. Com base na informação recolhida e após consulta do Conselho Consultivo em Tecnologias da Saúde, a OMS propôs um modelo para a avaliação das necessidades de tecnologias da Saúde que leva em consideração as condições financeiras e os Recursos Humanos, bem como atende aos requisitos epidemiológicos para finalmente ser produzida uma lista das necessidades prioritárias. (Figura 2)

O relatório da OMS sobre a cobertura universal dos serviços de Saúde refere que os governos para além de múltiplas responsabilidades na promoção e proteção da Saúde têm ainda que assegurar que a cobertura é equitativa e devem estabelecer mecanismos fiáveis para monitorizar e avaliar a sua evolução. (34)

Um dos objetivos estratégicos da OMS é "*garantir a melhoria do acesso, qualidade e uso de dispositivos médicos e tecnologias.*" (33)

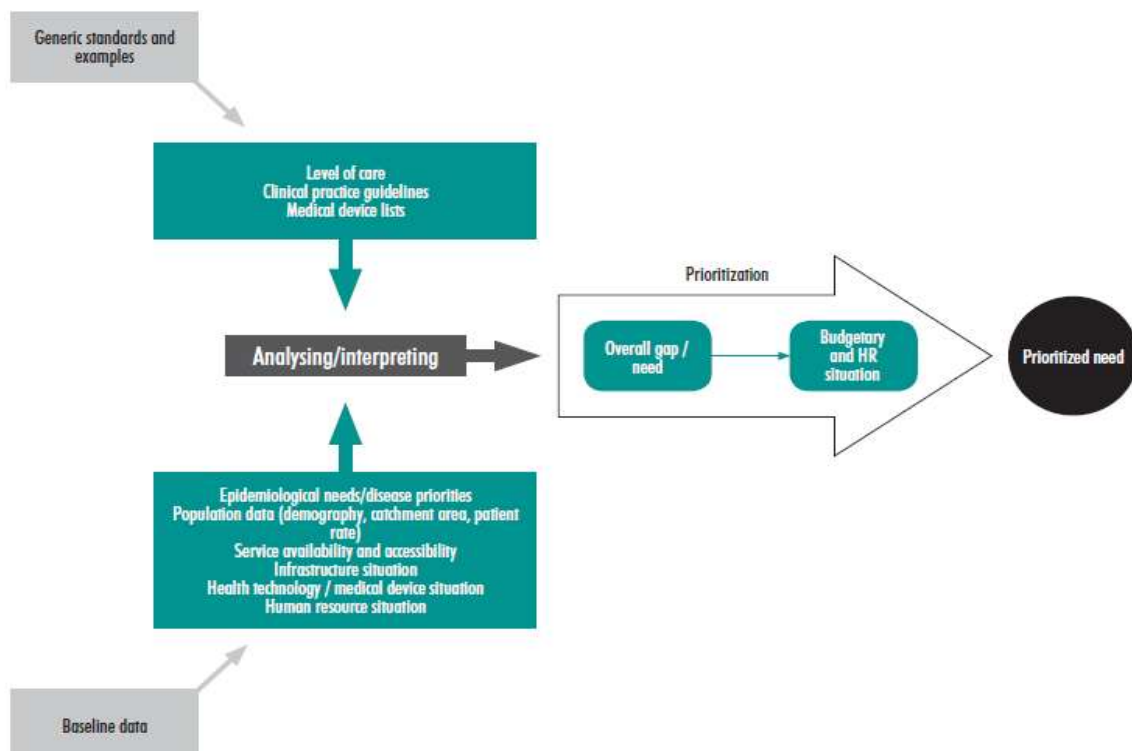


Figura 2 - Diagrama para o processo de avaliação das necessidades em Saúde, proposto pela OMS em 2011. (Fonte: WHO, 2011) (33)

2.3 Variação Demográfica da População Portuguesa

Os progressos do desenvolvimento humano no mundo inteiro têm contribuído para a redução das taxas de mortalidade e do aumento da esperança de vida. (27) Os países europeus têm conseguido ganhos significativos na Saúde da população nas últimas décadas. A esperança de vida ao nascer nos Estados-membro da União Europeia (UE) aumentou em mais de seis anos desde 1980, para atingir 79 anos em 2010, enquanto a mortalidade prematura tem baixado consideravelmente. Entre outras razões, isto justifica-se com a melhoria na qualidade dos cuidados.

Consequentemente, a população mundial está a envelhecer rapidamente. Estima-se que em 2050 uma em cada quatro pessoas dos países desenvolvidos e uma em sete pessoas dos países atualmente em desenvolvimento terão mais de 65 anos de idade. Pensa-se que esta realidade irá exercer pressões sobre os sistemas de pensões e de

Saúde. A diminuição e o envelhecimento das populações nas regiões desenvolvidas poderão dar origem a fluxos de migração exacerbados. Em 2050, calcula-se que 70% da população mundial resida em zonas urbanas. (27)

Segundo o INE, com base nos censos de 2011, a população portuguesa registou um crescimento na ordem dos 2%, inferior aos 5% verificados na década anterior, estimando-se, à data da recolha da informação, um valor de 10 562 178 habitantes.

Estes resultados traduzem uma ténue aceleração no crescimento demográfico no norte do país em cerca de 0,06% entre 2001-2011, tendo este resultado sido de 6,18% na década anterior. A região Centro e o Alentejo registaram uma variação negativa de (-0,89%) e (-2,50%), respetivamente, e Lisboa registou um crescimento de 0,41% face à década anterior. Salienta-se que a região do Alentejo tem apresentado desde 1981 variações negativas num total de perda de população na ordem de (-7,75%) da população inicial. As restantes regiões registaram um ligeiro crescimento com maior expressão nas regiões do Algarve (14,1%) e na Região Autónoma da Madeira com 9,3% face ao período de avaliação anterior. (35) (Figura 3)

ZONA GEOGRÁFICA	População residente				Variação 1981-1991	Variação 1991-2001	Variação 2001-2011	Variação 1981-1991	Variação 1991-2001	Variação 2001-2011
	1981	1991	2001	2011	Nº			%		
Portugal	9 833 014	9 867 147	10 356 117	10 561 614	34 133	488 970	205 497	0,35	4,96	1,98
Continente	9 336 760	9 375 926	9 869 343	10 047 083	39 166	493 417	177 740	0,42	5,26	1,80
Norte	3 410 099	3 472 715	3 687 293	3 689 609	62 616	214 578	2 316	1,84	6,18	0,06
Centro	2 301 514	2 258 768	2 348 397	2 327 580	- 42 746	89 629	- 20 817	-1,86	3,97	-0,89
Lisboa	2 482 276	2 520 708	2 661 850	2 821 699	38 432	141 142	159 849	1,55	5,60	6,01
Alentejo	819 337	782 331	776 585	757 190	- 37 006	- 5 746	- 19 395	-4,52	-0,73	-2,50
Algarve	323 534	341 404	395 218	451 005	17 870	53 814	55 787	5,52	15,76	14,12
Região Autónoma dos Açores	243 410	237 795	241 763	246 746	- 5 615	3 968	4 983	-2,31	1,67	2,06
Região Autónoma da Madeira	252 844	253 426	245 011	267 785	582	- 8 415	22 774	0,23	-3,32	9,30

Figura 3 - Tabela representativa da população residente e taxa de variação por NUTS II, 1991, 2001 e 2011. (Fonte INE, 2012). (35)

O ligeiro aumento na Região Norte verificou-se à custa da parte ocidental a qual continuou a destacar-se pelo seu dinamismo. O Douro, o Alto e Trás-os-Montes continuam a perder população, embora a um ritmo mais atenuado. A mesma assimetria se verifica quando a análise é efetuada ao longo dos 68 concelhos que constituem a Região de Saúde do Norte englobados pelo INE na Região Territorial do Norte (NUTS), em que na região litoral se nota maior acréscimo populacional. (19)

Neste contexto o gráfico da figura 4 é representativo da variação da população residente por NUTS II na última década.

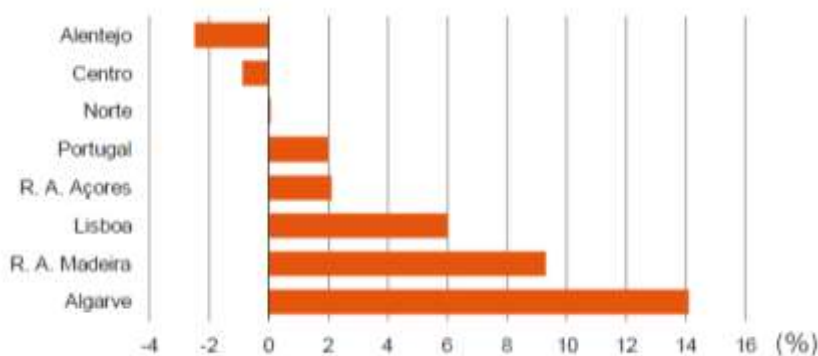


Figura 4 - Gráfico representativo da população residente e taxa de variação por NUTS II entre 2001 e 2011. (Fonte INE, 2012). (35)

Em relação à avaliação por municípios, o de Lisboa terá perdido população porém, os que o circundam compensam essa diminuição nomeadamente o de Cascais, Mafra, Alcochete, Montijo e Sesimbra que viram crescer significativamente a sua população. Continua a verificar-se uma tendência crescente para a litoralização e aglomeração dos centros urbanos de Lisboa e Porto tendo-se agravado o desequilíbrio na distribuição territorial da população portuguesa alastrando-se a desertificação numa parte significativa do interior do território.

No que respeita às ocorrências que afetam diretamente o Sistema de Saúde, estas caracterizam-se sobretudo pelo fenómeno do duplo envelhecimento decorrente, por

um lado, do aumento da esperança de vida e, por outro, do decréscimo da taxa de natalidade. Entre 2001 e 2011 registou-se uma redução da população jovem nos intervalos etários (0-14 e 15-24 anos) de 5,1 e 22,5% respetivamente. O crescimento dos grupos mais idosos foi marcado nomeadamente nos (25-64 anos) com 5,1% mas sobretudo nos indivíduos com mais de 65 anos que registam um aumento de 19,4%. As regiões do Alentejo e Centro são as que registam populações mais envelhecidas na ordem dos 23% de valor médio, devido em parte aos fenómenos do duplo envelhecimento acima descritos mas também pela imigração da população jovem para os centros urbanos do litoral.

O índice de longevidade que relaciona a população com 75 ou mais anos com o total da população subiu 7 pontos entre 2001 e 2011. Por NUTS III verifica-se que, o interior do país tem índices de longevidade superiores ao litoral com destaque para o Pinhal Interior Sul com 55 e o Alto Alentejo com 54. Nas regiões onde o índice é superior a 50 a maioria da população tem mais de 75 anos.

A distribuição por género mantém um padrão idêntico ao da última década sendo que predominam os homens no grupo dos 0-24 anos para depois esta tendência se inverter nos grupos acima dos 65 anos em que se verifica uma predominância das mulheres (mais 11%) face aos homens. No total da população as mulheres estão em maioria com mais 8%. (27), (36)

2.4 Sistemas de Financiamento e MCDT

Em 1989 Gonçalves Ferreira escreveu no seu livro “Sistemas de Saúde e seu funcionamento” a propósito dos serviços de Saúde que, à altura, existiam muitos mais problemas por resolver do que os já solucionados ou bem controlados. (37)

Verificamos que mais de duas décadas passadas esta asseveração continua atual.

Em 1971 deu-se a reforma dos Serviços de Saúde em Portugal e a realidade do aumento dos custos levou-nos à conclusão de que à medida que cresce a sua estruturação e complexidade, maior é a despesa. A escalada dos custos duplicou de 1950 a 1970, para voltar a duplicar nos dez anos seguintes.

Após a criação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em 1979, em Portugal, as modalidades de financiamento da Saúde eram os pagamentos diretos; os pré-pagamentos tais como seguros (com ou sem fins lucrativos), avenças pagas pelos cidadãos ou pelas empresas/associações a que pertenciam e, por último, pelos impostos. Era comum a coexistência de várias destas modalidades para financiar um ato em Saúde. (37)

A revolução de 1974 transportou para o setor da Saúde os princípios da responsabilização do SNS consagrados na Constituição que na sua redação original apelavam aos direitos da proteção, à universalidade e gratuidade. (38)

Os sistemas organizados de cuidados no mundo seguiam os modelos da medicina privada; o seguro de previdência baseado na contribuição de grupos de trabalhadores; o sistema de segurança social em que contribui toda a população ativa e do Estado e o serviço integral do Estado cujas premissas principais eram, como já referido, a gratuidade e universalidade. (37)

As décadas de 80 e 90 em Portugal foram marcadas pelo desenvolvimento do setor privado da Saúde, surgiram novas formas de seguro mais complexas, os chamados subsistemas dando maior expressão aos já existentes. Exemplos são a ADSE e outros sistemas de proteção ligados aos ministérios. Ainda na década de 90 foi criado o estatuto do SNS pelo Decreto-Lei n.º 11/93. Em 1998, pelo Decreto-Lei n.º 401/98, foram revogados e revistos alguns artigos ligados ao financiamento. (38)

Sendo a Saúde considerada, nalguns países, como uma das principais prioridades, ela transforma-se frequentemente num tema político quando os governos tentam responder às expectativas da população. O acesso aos cuidados de Saúde, também chamado cobertura universal da Saúde, pressupõe que todas as pessoas possam aceder aos cuidados de Saúde sem esforços financeiros os quais não possam comportar. Para pôr em prática esta meta os Estados-membro da Organização Mundial da Saúde (OMS) comprometeram-se em 2005 a desenvolver os sistemas de financiamento da Saúde. Existem várias limitações à cobertura universal como sendo a falta de disponibilidade de recursos, a limitação de acesso imediato a um serviço de

Saúde constituindo-se enormes listas de espera, os pagamento diretos ou co-pagamentos que os doentes têm de suportar e que condicionam o uso ineficiente e desigual dos recursos. (34)

Os sistemas de financiamento adotados por vários países da Europa agrupam-se em três categorias de acordo com a categoria dominante: a) Financiamento através de impostos; b) Financiamento através de seguros e c) Financiamento através de sistemas mistos. (39)

Em função da partilha de risco financeiro podem surgir o modelo de troca bilateral. Nesta modalidade o utilizador paga diretamente ao prestador no ato do serviço prestado, podendo ou não ser reembolsado posteriormente por via da compensação tributária. No modelo de troca trilateral o utilizador, sem capacidade financeira para travar relações negociais de âmbito bilateral e também com uma assimetria de informação marcada, delega num agente a decisão e compra de um pacote de serviços através dum prémio de seguro privado. É essa entidade seguradora que pagará ao prestador caso não seja ela a prestar o serviço. A esta relação dá-se o nome de relação de agência. (38) Um outro tipo de modelo trilateral consiste nos pagamentos que o utilizador efetua para uma agência a qual irá pagar total ou parcialmente ao prestador. Neste modelo o utilizador comparticipa através dos impostos que paga ao estado mensalmente e também no ato de utilização de um serviço de Saúde com uma taxa moderadora ou co-pagamento. (39)

Uma outra designação de captação de recursos é atribuída por Barros, P. (2006). Embora com uma estrutura semelhante, o autor não designa a captação de recursos na Saúde por financiamento mas por sistema de seguro: modelo sem seguro, modelo de seguro privado e modelo de seguro público obrigatório. Expressa que nenhuma destas modalidades existe, em qualquer país, na sua forma pura. (38)

Na última década a celebração de contratos de seguros privados ganharam expressão na esfera portuguesa da Saúde, reforçando o crescimento do modelo trilateral.

O sistema de financiamento por impostos ou seguros sociais parece produzir uma distribuição mais equilibrada dos investimentos ao longo do país pelo fato da maior decisão estar centrada no Estado. (38)

Existe na maioria dos países europeus uma cobertura quase universal dos custos de cuidados de Saúde para um conjunto básico de serviços, que geralmente incluem consultas médicas, testes e exames de diagnóstico, e tratamento em hospital. Apenas a Alemanha, o Chipre e a Turquia apresentam uma cobertura na ordem dos 80 a 90%. Na maioria dos países, o tratamento odontológico e a compra de produtos farmacêuticos prescritos são também, pelo menos, parcialmente cobertos. (40)

O financiamento público ainda continua a ser o dominante nos 37 países abrangidos pelo estudo da OCDE, à exceção do Chipre. Com 73% do financiamento da Saúde de domínio público, a média dos 37 países foi ultrapassada nos Países Baixos, nos países Nórdicos (com exceção da Finlândia), Luxemburgo, República Checa, Reino Unido e a Roménia. Abaixo da média, revelando participações públicas inferiores na Saúde, situaram-se o Chipre, com 43% e a Bulgária, Grécia e Letónia com financiamento público a variar entre 55 e 60%. (40)

Para alguns produtos médicos, como é o caso dos medicamentos, a participação média por parte do Estado é uma percentagem variável que pode ir até 50% da despesa atribuída a esta categoria sendo as principais comparticipações do estado (cerca de 80%) dirigidas aos serviços clínicos.

Desde 2003 as reestruturações neste setor devido à crise económica têm feito com que a participação das famílias nos custos da Saúde tenha vindo a crescer. (40)

Para introduzir melhorias no sistema, os países que estavam distanciados dos índices médios europeus desenvolveram políticas de aumento da cobertura reduzindo os co-pagamentos ou pagamentos diretos suportados pelas famílias. Isto levou a uma redução de cerca de 10 pontos percentuais na quota de pagamentos diretos pelas famílias durante a última década. A parcela de co-pagamentos desceu substancialmente na Polónia, na Suíça e na Turquia, embora ainda permaneça ligeiramente acima da média da UE. (40)

Uma das razões consideradas para que a existência de pagamentos diretos seja considerada inadequada é o facto de inibir o acesso dos cidadãos aos cuidados de Saúde. Isto verifica-se sobretudo no caso das pessoas mais pobres, que têm muitas vezes de escolher entre pagar por bens ou serviços de Saúde ou por outros bens essenciais, como alimentação ou habitação. Para as pessoas que têm necessidade de receber tratamento urgente como no caso das doenças agudas, oncológicas, cardíacas ou inflamatórias, existe um risco acrescido de empobrecimento. O Burundi introduziu taxas de utilização em 2001 e dois anos mais tarde, à semelhança de outros países, quatro em cinco doentes estavam endividados. Ou tinham alienado bens, ou foram forçadas a pedir empréstimos para financiar os cuidados de Saúde. (41)

Nalguns países pode ser adquirida uma cobertura de Saúde suplementar através de seguros privados para financiar serviços fora do pacote básico. Os cuidados de Saúde Ocupacional e Medicina do Trabalho podem ser diretamente prestados pelos empregadores e os de cuidados de Saúde beneficiários podem ser fornecidos parcialmente, nalguns países, por instituições de caridade e outras organizações não-governamentais. (40)

Embora esta modalidade tenha vindo a crescer na última década na maioria dos países europeus, apenas uma pequena proporção da população tem um seguro de Saúde privado adicional. Porém na Bélgica, França, Luxemburgo, Eslovénia, Áustria e Alemanha cerca de metade da população já em 2010 tinha um seguro privado de Saúde. Em França, para cobrir os custos remanescentes do sistema da segurança social, o número de pessoas com seguro privado complementar, em 2010, ascendia a cerca de 96% da população. (40)

Existem grandes variações no nível e na taxa de crescimento dos gastos em Saúde em todos os países europeus. Em média, entre os Estados-membro da UE os gastos com a Saúde, *per capita* aumentaram 4,6% ao ano entre 2000 e 2009, mas esta escalada foi seguida por uma redução de 0,6% em 2010. O crescimento dos gastos em Saúde *per capita* em termos reais diminuiu, em 2010, em quase todos os países europeus revertendo uma tendência anterior de aumento constante e revelando uma disposição já evidenciada em 2009. (40) A média da despesa com a Saúde na UE foi, em 2010, de

dois mil cento e setenta e um (2171) euros, *per-capita*. Destes valores distinguiram-se a Noruega e a Suíça como os dois países europeus que mais gastaram com a Saúde, com valores de mais de quatro mil (4000) euros por habitante. Os países com menores gastos foram a Roménia, a Bulgária a antiga República Jugoslava da Macedónia, a Letónia e a Turquia. Na Estónia os gastos com a Saúde *per capita* caíram 7,3% em 2010, devido à redução tanto na despesa pública como privada.

Portugal após um crescimento da despesa de 1,8% entre 2008 e 2009, em 2010 registou uma subida de 0,5%, cerca de menos 1,3% em relação ao período anterior, tendo a média europeia desse ano registado um decréscimo de 0,6%. Portugal registou, assim em 2010, um gasto *per-capita* ligeiramente inferior ao da média europeia com dois mil e noventa e sete (2097) euros.

Para reduzir os gastos públicos com a Saúde foram tomadas medidas como, redução do número de trabalhadores de cuidados de Saúde, redução nos honorários pagos a profissionais e indústria farmacêutica (Irlanda); cortes nos custos administrativos no Ministério de Saúde, nas infraestruturas, nos montantes dos reembolsos, nas fusões de hospitais, aceleração da demora média de internamento, aumento das cirurgias em ambulatório (República Checa, Estónia, Islândia, Portugal e Irlanda). Foram ainda tomadas outras medidas e introduzidas regras e leis para aliviar a contribuição do Estado com a Saúde como a diminuição na comparticipação de medicamentos e os aumentos das taxas moderadoras (Irlanda, Portugal e República Checa)

Como resultado da desaceleração ou crescimento negativo em gastos com Saúde *per capita* em 2010, a percentagem do PIB dedicada à Saúde estabilizou ou diminuiu ligeiramente em muitos Estados-membro da UE. (40)

Nos gastos com a Saúde, por categoria, Portugal destaca-se com um baixo valor para os gastos de internamento e de cuidados continuados. (40) Pensa-se que este último item esteja subvalorizado devido à incipiente rede de cuidados continuados existente em Portugal. Esta categoria de despesa poderá vir a desenvolver uma tendência semelhante nos próximos anos depois da anunciada redução do número de camas a disponibilizar pelo Estado para este nível de cuidados, em relação ao previsto,

comprometendo as metas programadas para a terceira fase e conclusão da segunda fase da extensão da rede de cuidados continuados em Portugal.

A tabela que determina os valores dos exames radiológicos - Tabela de MCDT Convencionados - foi revista em abril de 2014. A revisão visou a atualização de taxas moderadoras e a operacionalização da Circular Normativa nº 32/2011/UOFC, de 24 de Novembro. (42)

Os preços dos exames complementares de diagnóstico em Radiologia foram então revistos e alterados bem como os co-pagamentos ou taxas moderadoras a que os doentes estão sujeitos. Na tabela publicada para a Área M – Radiologia não constam os exames de Ressonância Magnética. (42) A Portaria 20/2014 publicada no Diário da República - 1ª. Série - Nº. 20 de 29/1/2014 refere para a RM de crânio o valor de 127.90 €. Se acrescida da técnica de difusão o custo sobe em 33.50 €.

A atualização às taxas moderadoras constante na Portaria 234/2015, publicada no Diário da República - 1ª. Série, Nº. 153 de 7 de agosto, referente aos GDA e MCDT, no seu Anexo III (Pág. 5445), denomina o “All patients redefined” e apresenta um valor, a suportar pelo doente, de 24.50 € para a RM de crânio, mais 6.40 € se acrescido da técnica de difusão.

A portaria 839-A/2009 publicada no DR nº. 147, I Série, de 31 de julho aprova e publica a tabela nacional dos GDH bem como os valores a praticar pelo SNS e apresenta para a maioria dos estudos por RM um preço de 133.50€ (ponderação de 22.8). No exame de crânio, a este valor acresce o montante de 36.20€ atribuível ao suplemento do estudo por Difusão. (43) O SNS devolve ao beneficiário 50% do valor do exame se a prescrição for fundamentada e emitida por um médico especialista.

2.5 Natureza Jurídica das Instituições de Saúde e Regime de Gestão

Os hospitais foram durante vários anos regidos pelo disposto no Decreto-Lei n.º 19/88, de 21 de Janeiro e no Decreto-Regulamentar n.º 3/88, de 22 de Janeiro. Eram dotados de autonomia financeira e administrativa, quanto ao financiamento, gestão e

recrutamento de recursos humanos, e com autonomia patrimonial ou não, sob a dependência do Ministério da Saúde, a nível geral, e a nível restrito das Administrações Regionais de Saúde. (44)

Assim com suporte na LBS e no estatuto do SNS, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 11/93, de 15 de Janeiro foram introduzidas, progressivamente, alterações aos modelos de gestão no final da década de 90, atribuindo aos hospitais novas regras de gestão empresarial e novas formas de organização. (44)

Em 8 de Novembro, a Lei n.º 27/2002 veio institucionalizar a empresarialização dos hospitais integrados na rede de prestação de cuidados de saúde, através da aprovação do novo Regime Jurídico da Gestão Hospitalar o qual definiu os hospitais integrados na Rede Nacional de Prestação de Cuidados de Saúde. Foram assim categorizados, de acordo com o n.º 1 e 2 do artigo 1.º do Regime Jurídico da Gestão Hospitalar, em estabelecimentos do SNS, estabelecimentos privados que prestam cuidados aos utentes do SNS e estabelecimentos unicamente privados, nos termos de contratos celebrados para esse efeito.

A tendência tem mostrado uma preocupação focada na empresarialização com vista a um melhor desempenho económico e financeiro do sistema de saúde. A primeira fase de empresarialização ocorreu em 2002 com a transformação de 31 das 34 unidades do Setor Público Administrativo (SPA) em Sociedades Anónimas (SA) de capitais exclusivamente públicos com fundamento na Lei n.º 27/2002, de 8 de Novembro.

No final de 2005 deu-se a conversão das SA em Entidades Públicas Empresariais (EPE) pelo Decreto-Lei n.º. 233/2005, publicado no DR N.º. 249, Iª. Série - A, tendo esta ação culminado em 2007 com a criação de mais dez empresas públicas na prossecução do Programa de Estabilidade e Crescimento.

As EPE foram criadas por decreto-lei, com autonomia administrativa, financeira e patrimonial e com capital estatutário detido pelo Estado (Decreto-Lei n.º 93/2005 de 7 de junho). (45)

Os hospitais SPA distinguem-se dos EPE por estes segundos serem dotados de autonomia patrimonial e natureza empresarial, visando este sistema de gestão hospitalar a criação de um modelo organizativo de cariz económico-financeiro,

centrado no controlo financeiro, eficiência de recursos e na análise da sustentabilidade. Estas entidades foram objeto de estatuto jurídico comum quer se tratassem de hospital ou centro hospitalar. Este regime jurídico era flexível para permitir o ajustamento e adaptação a cada unidade de saúde através da operacionalização dos seus regulamentos internos.

Os hospitais PPP são hospitais privados com contrato celebrado com o SNS distinguindo-se assim dos hospitais privados puros.

Em função do modelo de gestão adotado são então conformados as seguintes figuras jurídicas a incluir na população alvo deste estudo:

- a) Hospitais SPA - hospitais integrados no sector público administrativo;
- b) Hospitais EPE - hospitais com a natureza de entidades públicas empresariais;
- c) Hospitais SA - hospitais sociedade anónimas como sociedades anónimas de capitais exclusivamente públicos;
- d) Hospitais PPP - hospitais criados em regime de parcerias público-privadas como estabelecimentos privados, com ou sem fins lucrativos;
- e) Hospitais privados;
- f) Clínicas privadas;
- g) Serviços de Saúde sob gestão das Misericórdias.

2.6 Evolução Tecnológica dos Sistemas de Ressonância Magnética

As origens da Ressonância Magnética podem ser encontradas ao longo de mais de um século para as quais muitos cientistas, de diversas disciplinas, deixaram contribuições notáveis. Esta evolução ainda nos dias de hoje não pára. Vale a pena, porém, olhar para trás e destacar os cientistas que tiveram as contribuições mais extraordinárias e que conduziram a seis Prémios Nobel atribuídos a descobertas relacionadas com a RM. (46)

Antes de se abordar a evolução dos sistemas manifesta-se consideração à essência da matemática da RM, cuja teoria ainda é a que atualmente se utiliza ao transformar os dados brutos em sinal, codificando-o em localizações espaciais precisas. Entre outros

não menos importantes, este contributo foi legado pelo francês *Jean-Batiste-Joseph Fourier* enquanto servia *Napoleão Bonaparte* durante a Revolução Francesa. Cerca de duzentos anos mais tarde as imagens de RM são processadas com base nos seus algoritmos originais – as Transformadas de Fourier. (47)

Em 1819 *Hans Christian Oersted* descobriu acidentalmente que na presença de cargas elétricas em movimento, uma agulha de compasso era defletida, ou seja, era produzido um campo magnético por ação das cargas elétricas que a fazia deslocar. Este facto veio, 12 anos mais tarde, a ser comprovado por *Michael Faraday* que demonstrou com sucesso que os campos magnéticos, quando orientados num ângulo de 90° ao atravessarem uma bobina, podem induzir, de forma continua ou pulsada, corrente elétrica na bobina. (47)

Muitos outros contributos científicos ficaram associados à evolução da RM tais como o de *Nicola Tesla* com a invenção da bobina Tesla e também *Joseph Larmor* com a demonstração da equação de seu nome e que traduz a frequência de precessão na qual os núcleos se encontram num estado de maior energia.

A 2ª Guerra Mundial (1939-1945) teve grande influência na evolução da investigação. Pelos anos 30, a Alemanha, até aí na liderança da ciência e medicina, abrandou o ritmo e os investigadores Europeus passaram a emigrar para os EUA devido às condições mais atrativas atribuídas à ciência e pela criação de centros de investigação. Foi o caso de *Felix Bloch*, de origem Suíça, professor na Universidade de Leipzig que em 1933 emigrou para os EUA onde acabou por se naturalizar.

De um outro país vieram grandes contribuições para a Ressonância Magnética como por exemplo a Tartária que integrava a União Soviética. Aí, na universidade de Kazan, foi descoberto por *Zavoisky* o movimento de spin dos eletrões e em janeiro de 1944 o mesmo cientista foi capaz de registar em filmes de celuloide a variação e os sinais provenientes desses movimentos.

Outros nomes surgiram tais como *Gerlach*, *Stern* e *Rabi*. *Ernest Rabi* interessou-se pela Química e Física na Universidade de Colômbia e desenvolveu os seus estudos sobre as propriedades de suscetibilidade magnética de certos átomos. *Stern* em 1943 recebeu o

PN da Física pelas suas contribuições na descoberta d momento magnético do próton. Porém, foi em 1946 nos EUA, que *Felix Bloch* e *Edward Purcell* descreveram o fenómeno físico baseado nas propriedades magnéticas de certos núcleos de elementos. (47), (48) Embora a trabalharem independentemente ambos descobriram que quando uma amostra de uma substância pura era colocada sob efeito de um campo magnético e bombardeada com Radiofrequência (RF), os seus átomos absorviam energia correspondente ao espectro eletromagnético e emitiam uma energia-resposta semelhante a uma sequência de sinais que os remetia ao estado energético inicial. A intensidade do campo magnético e a magnitude da RF condicionava a frequência de Larmor. Na sequência destas experiências registaram e mediram, em imagens espectroscópicas cujos picos eram correspondentes aos valores de frequência, os sinais de precessão dos spins de amostras de água pura e parafina quando sujeitas a um campo magnético. Isto valeu-lhes o Prémio Nobel da Física em 1952. (46), (47)

Por volta de 1967, *Alexander Ganseen* introduziu o conceito de *multi-array* ao apresentar uma patente de um dispositivo que objetivava medir o sinal de RM do fluxo sanguíneo em localizações diferentes do corpo humano com recurso a conjuntos consecutivos de pequenas bobinas. (46)

Em 1971 o médico norte-americano *Raymond Damadian* mediu os tempos de relaxação T1, ou relaxação longitudinal, e T2 ou relaxação transversal, em tecidos normais e patológicos de órgãos de ratos e verificou que o tecido tumoral tinha tempos de relaxação superiores aos do tecido normal. (46) A identificação e designação dos tempos de relaxação T1 e T2 foram atribuídas a *Felix Bloch* alguns anos antes da descoberta de *Damadian* (47). Em 1972 o periódico *New York Times* publicou a notícia do registo de uma patente da autoria de *Damadian* cuja funcionalidade era capaz de detetar em humanos essa distinção tecidular através da relaxação dos spins do potássio e da água. Os sinais registados na imagem e o seu contraste apresentavam características diferentes consoante o tecido era saudável ou não. (47), (49) (Figura 5)

Ainda em 1971 *Paul Lauterbur* nos EUA e *Peter Mansfield* em Inglaterra descreveram a utilização dos campos de gradiente G_x , G_y , e G_z para a excitação seletiva dos prótons permitindo a localização espacial do sinal o que, juntamente com outros contributos, lhes valeu o Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina em 2003. (46) *Lauterbur* apresentou as três dimensões espaciais e usou o *Computer Assisted Tomography - scan back projection* para produzir imagens de RM em 2D. (46), (47)



Figura 5 - Ilustração da notícia de publicitação do equipamento desenvolvido por Damadian para distinção de tecidos normais e patológicos. (Fonte: Copyright 2011, New York Times). (49)

A literatura regista uma patente japonesa da autoria de *Zenuemon* (1973) como o precursor dos equipamentos aplicando a técnica de RM, sobre a qual pouco se sabe. Foi *Damadian* que em 1975 aparece com o primeiro registo de um equipamento designado por FONAR (Field fOCused Nuclear mAgnetic Resonance) associado à imagem de um rato obtida por um *scanner* de Ressonância Magnética. (50) Nos subsequentes sete anos, *Damadian* e a sua equipa, depois de conhecerem as propriedades magnéticas da água e o seu tempo de precessão em torno do átomo de oxigénio, construíram, em 1977, um *scanner* para RM de corpo inteiro a que apelidaram o “Indomitable” e que consumia quatro horas e quarenta e cinco minutos. (47) (Figura 6)

Ainda em 1975 *Richard Ernst* postulou sobre a utilização da transformada de Fourier com vista à codificação da fase e da frequência para reconstrução de imagens em 2D e relevantes contribuições para o desenvolvimento da espectroscopia de alta resolução que lhe valeram o PN da Química em 1991. (46), (48)

Nos finais dos anos 70, *Peter Mansfield* e *Andrew Maudsley* apresentaram a técnica que em 1977 permitiu obter a primeira imagem dum dedo humano. Ainda no mesmo ano *Hisnshaw*, *Bottomley* e *Holland* seguiram a mesma técnica e apresentaram a imagem de um punho humano. *Damadian*, ainda em 1977, mostrou a primeira secção transversal dum tórax também humano [Figura 7 a) e b)] e por esses anos a empresa britânica EMI expôs a primeira imagem transversal dum crânio sendo que as projeções sagitais e coronais só apareceram dois anos mais tarde.



Figura 6 - Fotografia do Dr. Damadian com a sua equipa da Fonar Corporation. Este protótipo de RM levou 7 anos a construir e está hoje exposto no Smithsonian Institute of Technology em Washington D.C. (Fonte: Roemer, R. 1995). (47), (50)

O encurtamento do tempo de aquisição de cada imagem em cerca de 5 minutos deu-se inicialmente com a técnica de Ernst. No início dos anos 80 todas as inovações em técnica e em tecnologia começaram a ser testadas através das aplicações clínicas. A técnica *spin-echo* e a ponderação T2w foram as que mais se destacaram nesta fase e também nos anos seguintes - 1982 e 1983. (46)

Os sistemas de Ressonância Magnética multiplicaram-se rapidamente e em 1995 existiam nos EUA tantos equipamentos quantos os estimados para o resto de todo o mundo – cerca de 2000. Em 1988 a FDA aprovou a introdução no mercado do contraste paramagnético e começaram a fabricar-se os equipamentos de ultra alto campo magnético. (47)

A partir dos anos 80 a Europa começou a desenvolver grandes contributos para o avanço desta modalidade de diagnóstico com as técnicas e os algoritmos que hoje se utilizam. *Jürgen Hennig* com *A. Nauerth* e *Hartmut Friedburg*, da Universidade de Freiburg introduziram, em 1986, a técnica RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) conhecida comercialmente como *fast* ou *turbo-spin-echo*. Quase simultaneamente apareceram as técnicas FLASH (Fast Low Angle SHot) análogas às anteriores mas dedicadas às sequências em eco de gradiente. Seguiram-se as técnicas EPI (Echo-Planar Imaging) por *Hennig's* e os conceitos de maior rapidez associados ao Espaço *K* proposto por *Richard A. Jones*. O desenvolvimento do *software* e *hardware* dedicados permitiram a introdução das técnicas de aquisição em paralelo por *Sodickson* e *Manning* com particular importância na redução dos tempos, a técnica de aquisição SENSE por *Klaas Pruessmann*, em 1999, e os algoritmos GRAPPA que apareceram um ano mais tarde com *Mark A. Griswold*. (48), (51), (52)

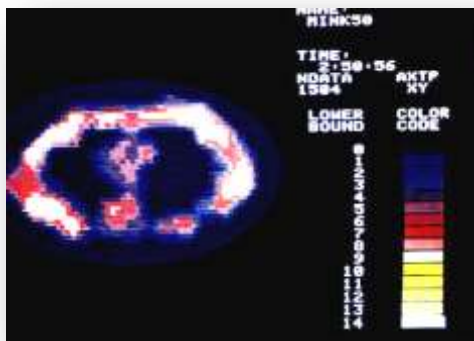


Figura 7. a)

TABLE I. Characteristics of the Human Magnet (each half)

Magnet bore diameter	53 inches
Inductance	61.8 henrys
Stored energy in the magnetic field (at 4 MHz)	2.97×10^4 joules
Stability (at 2.18 MHz)	7 parts in 10^7 over one hour
Magnet weight (without dewar)	120 pounds
Maximum field (theory)	5000 gauss
Maximum field (so far tested)	1000 gauss

Figura 7. b)

Figura 7 - Apresentação da primeira imagem dum tórax humano obtida com um scanner de RM. **a)** Imagem torácica apresentada no plano transversal. **b)** Características do equipamento de RM apresentadas na mesma publicação. (Fonte Damadian, R., 1977). (51)

A evolução das técnicas de imagem abriram portas para os métodos de imagem especializados dos quais são exemplo a difusão molecular (DWI) cujo princípio físico foi descrito por *Einstein* em 1905 e 60 anos mais tarde desenvolvido por *Stejskal and Tanner*. A imagem funcional (fMRI), com recurso às técnicas *Blood-Oxygen-Level-Dependent* (BOLD), foi introduzida por *Ogawa* em 1990. O interesse associado a estas técnicas persiste ainda hoje a níveis mais avançados com foco de maior interesse na neuroimagem e na ativação neuronal. (48), (53)

2.6.1 Transdutores de Radiofrequência

Duma forma genérica os transdutores de radiofrequência, de ora adiante designados por bobinas, são componentes do *hardware* formados por fios metálicos condutores (normalmente de cobre) de baixa resistência, enrolados sob a forma de espiras que se colocam junto da área anatómica em estudo. Os diferentes tipos de bobinas diferem entre si na configuração, nos arranjos, na polarização, e no número de espiras e por isso podem ser classificadas quanto à função, ao tipo de construção elétrica, ao número de elementos, à forma geométrica, e ao tipo de algoritmo de reconstrução de sinal que lhes é aplicado. De acordo com a forma de enrolamento do condutor podem

designar-se por bobinas de polarização linear (Lp), com os *arrays* dispostos de forma planar sequencial ou polarização circular (Cp), como é o caso das bobinas para estudo do crânio. (54), (55), (56)

As bobinas têm como função interagir com os spins da amostra através da transferência, para a área anatômica em estudo e na frequência de Larmor, de uma quantidade de energia suficiente para alterar a frequência de precessão dos spins. Com esta função temos as bobinas Transmissoras, porém, as que atuam recebendo a energia proveniente do FID produzido pela relaxação dos spins designam-se por Recetoras. As bobinas apenas com função transmissora, de abreviatura Tx, são designadas na literatura por *Transmit-Only*. As bobinas de receção são denominadas Rx, correspondendo esta abreviatura a *Receive-Only*. Algumas bobinas assumem a dupla função e designam-se por *Transceivers* (TX-Rx). Nos estudos de áreas anatômicas mais extensas torna-se inviável a utilização de outro tipo de bobinas que não as multicanais ou *Phased-Array-Coil*. São bobinas com um ou vários conjuntos (ou arranjos) de bobinas, que de forma independente, recebem o sinal de uma região anatômica. (42), (57)

As bobinas *Phased-Array* constituíram um avanço notável na tecnologia de construção de bobinas no início da década de 90. Com vários conjuntos de *arrays* agrupados com diferentes perfis de deteção do sinal e com canais recetores independentes permitem reduzir o tamanho de cada bobina, reduzindo o ruído captado. O FOV necessário é depois conseguido através da conjugação e sobreposição parcial dos vários *arrays*. O número de canais varia geralmente entre quatro e trinta e dois proporcionando uma melhor Relação entre o Sinal e o Ruído (SNR).

Dos desenvolvimentos das bobinas multicanal resultaram técnicas de aquisição em paralelo (Parallel Imaging) como forma de melhorar a resolução espacial dos sistemas. (55), (57) Nestas técnicas são usados, em simultâneo, vários conjuntos de bobinas combinadas com sensibilidades espaciais distintas. Na reconstrução existe uma codificação do sinal para cada sensibilidade espacial que permite ter informação acerca da posição exata de cada ponto da imagem. (58), (59), (60)

A imagem em paralelo introduzida entre 1987 e 1990, baseia-se no recurso às diferenças das sensibilidades entre os elementos individuais duma bobina com o fim de reduzir o tempo de sequência de aquisição através de maior aceleração ao longo da codificação de fase e, onde a resolução total da imagem, obtida a partir das parcelas de baixa resolução de cada uma das bobinas combinadas, sofre uma perda mínima de qualidade. (59) Para além disso permite preencher mais rapidamente o *Espaço K* devido ao facto do sinal ser recebido simultaneamente por vários elementos de uma mesma bobina associados em modo de sinergia.

As estratégias de preenchimento rápido do *Espaço K* associadas à imagem em paralelo incluem amostragens radiais e espirais e possuem um fator de redução que pode acelerar o tempo de aquisição e reconstrução de imagem. Este algoritmo de redução permite acelerar o processo até um valor resultante do produto do número de elementos com que a imagem é adquirida pelo fator de redução. A este algoritmo é chamado SENSE (SENSitivity Encoding for Fast MRI), SMASH (SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics) ou a integração de ambos pela técnica iPAT (integrated Parallel Acquisition Techniques). (55), (60)

A geometria mais comum para as bobinas de estudos crânio encefálicos são as *Bird-Cage* pela sua semelhança com uma gaiola de pássaro. Estas possuem barras condutoras e condensadores no meio ou no final de cada barra que funcionam como filtros passa-alto ou passa-baixo. Estas bobinas geram uma distribuição de corrente perpendicular ao Campo B_0 , ou seja, um campo B_1 .

Para a avaliação do perfil do mapa de distribuição de linhas de campo magnético perpendiculares a B_0 utiliza-se a Lei de *Biot-Savart*. A homogeneidade no interior do campo vai ser dada pelo número de linhas. Assim, pelo cálculo dos vetores normalizados das linhas que formam os mapas de campo magnético estático, segundo a aplicação da Lei de *Biot-Savart*, é evidenciado, nas bobinas *Bird-Cage*, que o aumento da homogeneidade do campo B_1 é proporcional ao aumento de barras na bobina. (57)

Normalmente por questões de simetria geométrica entre os hemisférios cerebrais utilizam-se, para estudo do crânio, *Bird-Cages* com 8 ou 16 barras e condensadores centrais. (57)

Uma segunda geometria conhecida é a bobina tipo sela (Saddle-Coil) que difere da anterior pela posição dos condutores. Esta possui uma abertura angular de 120° entre os condutores. (57)

2.6.2 Sistema de Gradientes

A função das bobinas de gradiente, ou gradientes de campo magnético, é criar pequenas distorções lineares em B_0 de modo a poder ser localizado o sinal dos diferentes tecidos. Essas distorções são criadas pelas variações ortogonais nas direções x, y e z, necessárias para produzir a imagem as quais são induzidas pela alteração da corrente elétrica que circula nas espiras, ou enrolamentos das bobinas de gradiente. (61) Nos equipamentos de RM e especificamente para o bom desempenho dos gradientes é necessário avaliar *i)* a amplitude dos gradientes, *ii)* o tempo de subida (rise time), *iii)* a taxa de variação (slew rate), *iv)* o tempo de operação (duty cycle) e *v)* a correção das correntes de *Eddy*. (61)

Se for aplicado um gradiente de 40mT/m a um B_0 de intensidade 1.5T, será produzida uma variação na intensidade do campo magnético principal de 1480 a 1520 mT/m. (61)

A amplitude máxima (mT/m) pode ser também definida como a amplitude de gradiente efetiva (G_{eff}) obtida pela soma dos vetores aplicados durante a aquisição. É um parâmetro importante na medida em que condiciona a espessura de corte e FOV mínimos. (61)

O *slew rate* medido em T/m/s é a razão entre a amplitude máxima do gradiente e o tempo necessário para atingir esse máximo. Determina, ao longo do eixo aplicado e do fator tempo, a capacidade que o gradiente tem de modificar linearmente a frequência

de *Larmor* numa amostra submetida ao campo magnético principal. A sua ação é considerada homogênea no plano perpendicular à direção da sua aplicação.

Ao contrário do *slew rate*, a performance do gradiente é tanto melhor quanto menor for o *rise time*. Este parâmetro pode ser medido individualmente determinando a amplitude máxima efetiva, ou sectorialmente por eixo espacial e determina o tempo que o gradiente leva a atingir a sua amplitude máxima.

O *rise time* (ms) e o *slew rate* são dois parâmetros de desempenho que se encontram associados sendo que o *rise time* é o tempo necessário para atingir a variação ou taxa de variação (*slew rate*) máxima que determina a amplitude máxima, já que a resposta do gradiente ao fluxo de corrente elétrica não é instantânea. A este sistema está ainda associado um sistema de amplificadores de elevada performance. (61) O *duty cycle* é medido em percentagem (idealmente 100%) da amplitude máxima de gradiente e determina quão rapidamente a amplificação pode responder aos requisitos da sequência de pulso. Para um FOV pequeno combinado com um baixo *duty cycle* será necessário um TE elevado para que os amplificadores tenham tempo de retomar o seu estado operacional inicial e continuar a aquisição. (61)

As técnicas EPI utilizadas em estudos de difusão requerem gradientes de elevado desempenho pelo facto de exigirem elevada resolução temporal e também TE e TR baixos para reduzir o intervalo entre os ecos (*echo spacing*) e consequentemente encurtar o tempo de sequência. (56) Porém, o elevado desempenho dos gradientes está condicionado pela produção do ruído acústico (limitado a 99 dB pela FDA) originado pelas forças de *Lorenz* induzidas pela passagem da corrente elétrica nas bobinas e pela ocorrência de estimulação nevosa periférica.

Nesta caracterização foi avaliada a amplitude dos gradientes, a qual irá influenciar a resolução espacial da imagem final, e também os parâmetros de performance – *slew rate* e *rise time*.

2.6.3 Tipos de Magnetos e Configuração Física

Os equipamentos com magneto do tipo permanente que estão associados a um campo magnético de intensidade inferior possuem uma abertura não tubular medida em graus panorâmicos. Esta torna-se a opção ideal e quase exclusiva para os doentes com ansiedade e claustrofobia, crianças com acompanhantes e portadores de próteses. Permitem também com maior segurança examinar doentes com ortóteses fixas e adotar posicionamentos e centragens alternativas. Ultimamente a otimização dos *softwares* de processamento de imagem têm permitido que os equipamentos de campo aberto aumentassem a sua performance e produzam imagens de boa qualidade a um menor custo. Salienta-se que os equipamentos de campo aberto e ímanes permanentes têm um valor de mercado mais baixo e uma manutenção também menos onerosa pelo facto de não consumirem criogéneos destinados ao arrefecimento do sistema. Têm a desvantagem do elevado peso e de não criarem campos magnéticos acima de 0,4T. Os magnetos supercondutores construídos sobre substâncias normalmente metálicas, para suportarem as características de supercondutores, devem ter resistividade nula à passagem da corrente ($R=0$) com uma temperatura muito baixa e no seu interior apresentarem um campo magnético nulo ($B=0$) conformando o efeito Meissner. A temperatura de supercondutividade é designada como uma temperatura crítica. Os supercondutores utilizados nos equipamentos de RM são do tipo II por suportarem correntes mais intensas sem perderem a característica da supercondutividade. Os metais utilizados são ligas de nóbio e titânio, denominados materiais supercondutores, pois apresentam resistência zero à temperatura de aproximadamente 4°K (Kelvin) quando arrefecidos (geralmente por Hélio líquido a -269°C). Os magnetos supercondutores produzem campos magnéticos de alta intensidade (altos e ultra altos campos). O fluxo do campo magnético tem direção do eixo Z, no sentido *head-feet* do paciente. (62)

2.6.4 Tecnologias de Ressonância Magnética em Portugal e no Mundo

A tecnologia médica, quando bem utilizada com base na evidência científica e em boas práticas, é um importante instrumento para gerar resultados em Saúde, porém, os mecanismos de mercado distorcidos e as falazes políticas de aprovisionamento, muitas vezes à custa das pressões dos fabricantes de equipamentos, concorrem para que a tecnologia constitua a maior contribuição do aumento dos custos nos países da OCDE. (34)

Um propósito dos sistemas de Saúde dos países desenvolvidos era, até há cerca de 10 anos, garantir a cobertura universal para um conjunto básico de cuidados. (39) Hoje existe uma preocupação mais eminente que é o controlo da despesa e a sustentabilidade desse conjunto básico de cuidados.

Não existe uma orientação sobre o número *per-capita* adequado de equipamentos de Ressonância Magnética, porém a OCDE apela à reflexão sobre a matéria sob pena de, se forem escassos ou estiverem demasiado afastados geograficamente, poderem aumentar as listas de espera e pôr em causa a acessibilidade da população aos mesmos. Se, pelo contrário, forem em excesso poderemos cair no seu uso excessivo sem que isso traga benefícios acrescidos aos doentes. (40)

Sabe-se que a disponibilidade de equipamentos de Tomografia Computorizada (TC) e RM aumentou rapidamente na maioria dos países europeus ao longo das últimas duas décadas. Nos Países Baixos o número de unidades de RM em 2010 era dez vezes superior aos que existiam em 1990. Na Itália, entre 1997 e 2010, o número *per capita* aumentou seis vezes e a Grécia, Itália e Chipre registaram o maior número de equipamentos entre os Estados-membro da UE. A Islândia e a Suíça também registaram um valor superior ao da média da União Europeia, ao contrário da Hungria e da Roménia com os valores mais baixos. (Figura 8)

O número de exames de Ressonância Magnética efetuados *per capita* está acima da média europeia na Alemanha e no Luxemburgo bem como na Islândia e Turquia. Os países com valores inferiores são apresentados pela Irlanda e Eslovénia, embora

nestes dois países apenas tenham sido considerados os exames realizados em hospitais públicos, podendo haver uma subestimação do valor final. (40)

Na Grécia a grande maioria dos equipamentos estão instalados nos centros privados e uma pequena minoria nos hospitais públicos. Como não existe, nestes países, *guidelines* sobre a utilização destas tecnologias, foi publicado um decreto ministerial que estabelece critérios relativos à compra destes equipamentos no setor privado. O principal critério estabelece que a instalação de um equipamento deve ter em conta um limite mínimo de população abrangida na ordem dos 40 000 habitantes. Também, outros países têm produzido recomendações e diretivas para o uso mais racional destas tecnologias como é o caso do NICE no Reino Unido. (40)

Os países com a referência 1 não incluíram na contagem os equipamentos instalados fora dos hospitais. O Reino Unido com a referência 2 não inclui na contagem qualquer equipamento instalado no setor privado.

Entre os países da OCDE, o Japão tem o número mais elevado *per capita* de equipamentos de RM enquanto os EUA lideram a nível mundial a prescrição de exames imagiológicos. (34) Assim nos EUA efetuam-se 91,2 exames de RM por 1000 habitantes sendo a média da OCDE de 41,3 exames. Supõe-se que uma parte significativa destes exames pode ser considerada clinicamente desnecessária. (34)

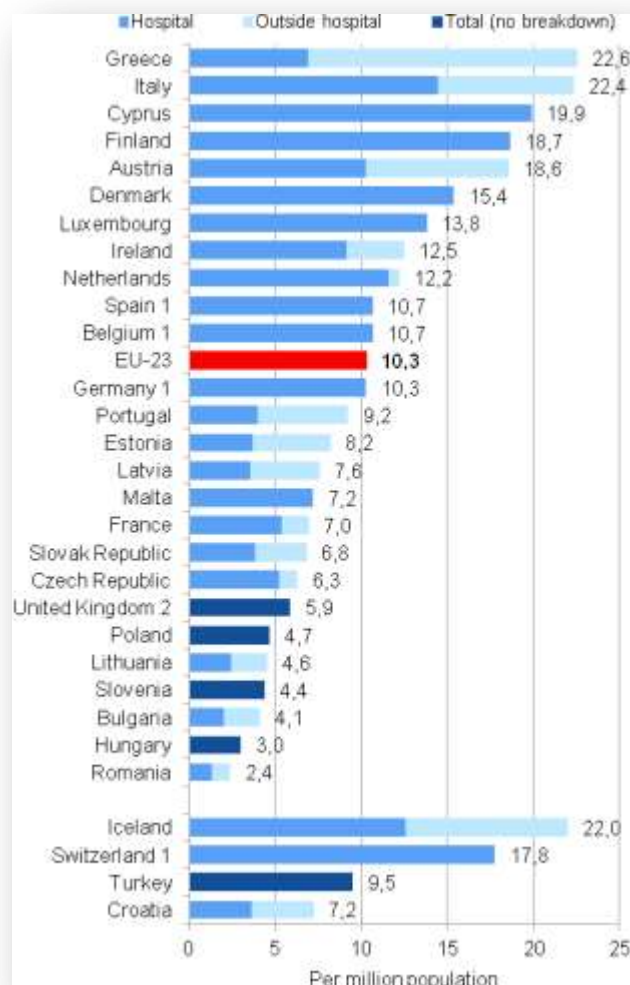


Figura 8 - Gráfico demonstrativo do número de equipamentos de RM, por um milhão de habitantes, nos Estados-membro da UE em 2012. (Fonte: OCDE, 2012). (40)

Nos países de rendimentos superiores conhecem-se práticas de aquisição e utilização desnecessária de equipamentos médicos e nos países de baixo rendimento cerca de 50%-70% dos equipamentos médicos estão inoperáveis ou inativos devido a falta de formação dos utilizadores e de assistência técnica. Estes casos estão frequentemente implicados nos países que recebem donativos sem que essas doações sejam feitas com regras. As avaliações das reais necessidades e recursos também são pouco eficazes. Neste caso encontram-se países da África Sub-Shaariana e faixa de Gaza. (34)

Embora os países se destaquem em termos de abrangência na cobertura universal de equipamentos, em qualquer caso tal circunstância não assegura igualdade de acesso aos cuidados de Saúde para todos os cidadãos. A igualdade de acesso só pode ser garantida se houver simultaneamente uma distribuição geográfica equilibrada das instituições prestadoras e dos profissionais de Saúde. (39)

O relatório da OMS de 2010, referindo-se à utilização racional dos recursos em tecnologias da Saúde, apresenta estudos que demonstram, para a totalidade dos países, um valor anual na ordem dos 300 mil milhões de dólares perdidos em desperdício, corrupção e erros. Adianta que essas ineficiências não têm qualquer relação com a riqueza dos países ou o nível de cobertura mas estão sobretudo relacionadas com processos de aquisição de equipamentos mal geridos, uso irracional de medicamentos, falhas na afetação e gestão de recursos humanos/técnicos ou sistemas financeiros e administrativos demasiado fragmentados. (34) Nos 10 itens apresentados como causa da ineficiência o quarto refere-se à sobre utilização ou excesso na oferta de equipamentos, meios complementares de diagnóstico e outros procedimentos tendo como causa direta os mecanismos inadequados de pagamento às instituições e profissionais (pagamento por ato) e à prática crescente da medicina defensiva. (34)

2.7 Análise da Tecnologia - Métodos e Recursos

Para uma caracterização da rede nacional da tecnologia por Ressonância Magnética sem distorções, o desenho exploratório cingiu-se ao método observacional não patenteando qualquer sentido de manipulação. (63)

Seguiu-se uma metodologia de análise exploratória desenvolvida em três fases que decorreram entre 2011 e 2013 e foi feita a atualização na presente data (julho de 2015). Considerou-se, como mais adequado, adotar um modelo de estudo segundo um desenho hierárquico matricial como mostra o diagrama da figura 9.

As dimensões analíticas estudadas foram a Tecnológica, Sociodemográfica e Económica. Através destas foram organizadas sequencialmente as etapas de recolha

de informação e os dados obtidos foram estratificados e agrupados segundo as mesmas unidades de análise.

Na Figura 9 encontra-se representado o diagrama esquemático sequencial das etapas de operacionalização e as fontes de informação recrutadas. Para a seleção das fontes de dados foram feitas pesquisas documentais e contactos informais com atores ligados ao domínio em estudo. Os dados recolhidos de forma sucessiva nas etapas sequenciais ou foram dados novos, ou foi informação já obtida nas fases antecedentes. Este pressuposto permitiu-nos construir um modelo de validação da informação, ou seja, os dados obtidos nas diferentes fases validaram-se mutuamente e/ou as fases seguintes validaram as fases anteriores, configurando uma validação em cascata.

Desenvolveu-se, assim, uma metodologia de triangulação de resultados para o apuramento e fiabilidade dos mesmos. As fontes de dados e operações efetuadas na Fase I constituíram predominantemente uma fase de pesquisa exploratória onde a metodologia adotada teve uma preponderância para a seleção e análise documental.

Foi recolhida informação a partir das pesquisas em *web sites* de empresas comerciais de fabricantes de equipamentos novos e recondicionados; de vendedores comerciais ou *sites* informativos de tecnologia por imagem médica; foram localizados e identificados os prestadores públicos e privados através dos seus *sites* de divulgação ou do Portal da Saúde; foi consultada e analisada a documentação produzida pelas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias da Saúde; foram analisadas a informação produzida pelo Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS) e do Observatório das Desigualdades, foram avaliados os perfis de saúde divulgados pelas ARS; foram consultados o *National Institutes of Health* (27 *Institutes and Centers of Biomedical Research*); o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE from NHS); a INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) a EUnetHTA (European Network on Health Technology Assessment); Periódicos tais como o *Rad Book 2010, 2011, 2012 e 2014*; o *Health Technology Assessment* da NHS; o *International Journal of Technology Assessment in Health Care*; a *Med engineering 2012* e a legislação nacional implicada na problemática do estudo.

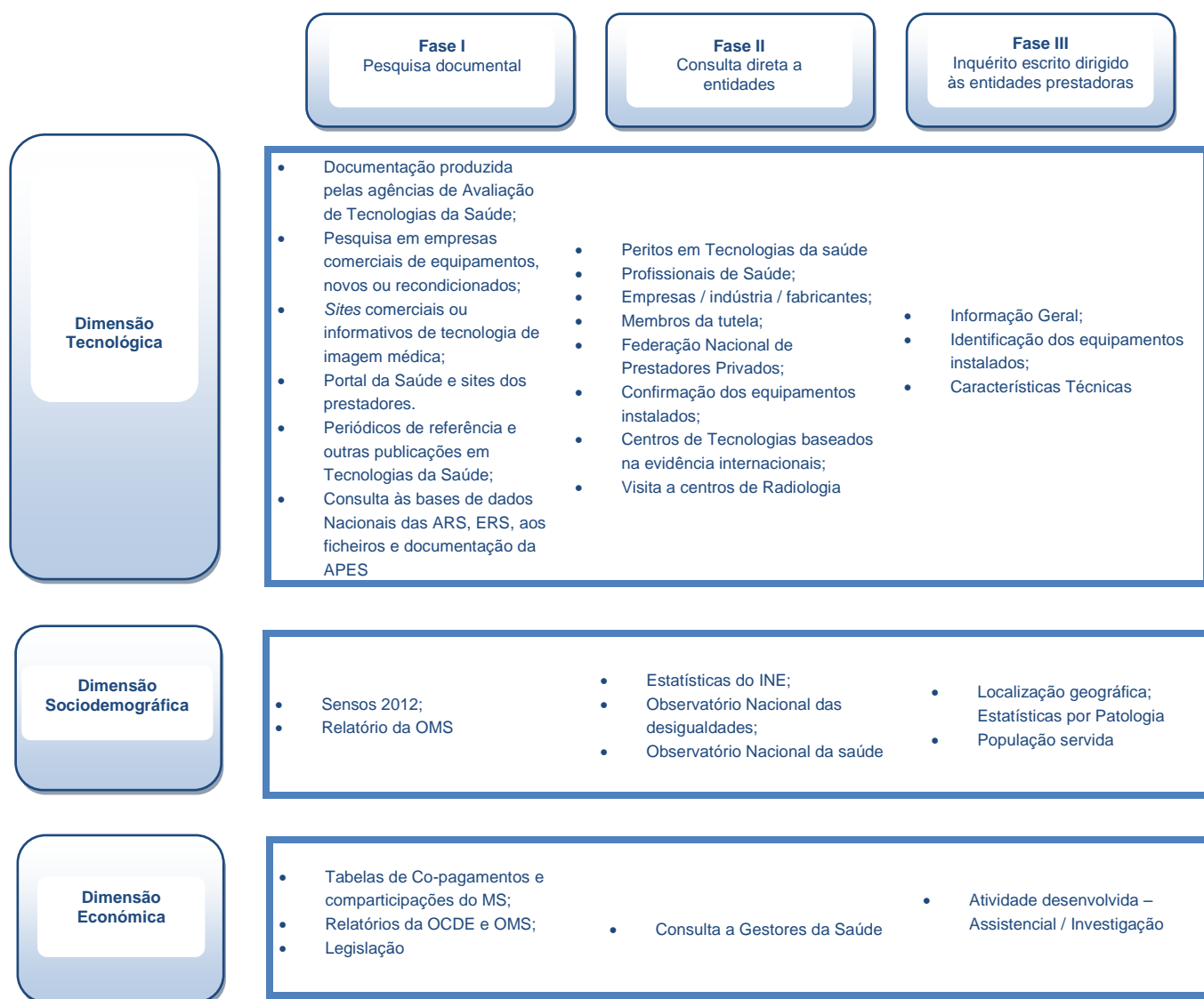


Figura 9 - Diagrama representativo do desenho metodológico faseado. A estrutura matricial evidencia as funções efetuadas em cada fase e dirigidas a cada uma das dimensões. (Fonte: Autor)

Na Fase II foram contactadas e recolhida informação das seguintes organizações governamentais ou não governamentais as quais constituíram importantes fontes de dados: Federação Nacional dos Prestadores Privados (FNPP); Entidade Reguladora da Saúde (ERS); Associação Portuguesa de Economia da Saúde (APES); Instituto Nacional de Estatística (INE) e o Ministério da Saúde através das ARS e da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS IP).

Foram feitos contactos telefónicos e/ou presenciais a todos os prestadores da rede com equipamento de Ressonância Magnética instalado com o fim de confirmar a disponibilidade desta tecnologia e identificar a identidade correta, o endereço e as restantes coordenadas das instituições.

Na Fase III, numa colaboração com a Administração Central do Sistema de Saúde através da Unidade de Planeamento e Instalações de Serviços de Saúde (USS) do Departamento de Gestão da Rede de Serviços e Recursos da Saúde, foram enviados 154 ofícios, tal como modelo apresentado no APÊNDICE XVIII, dirigidos aos responsáveis de todas as entidades prestadoras da rede, quer públicas quer privadas, com a valência de Ressonância Magnética. As instituições alvo foram identificadas e localizadas durante as Fases I e II. Em anexo aos ofícios os quais apresentavam os objetivos do estudo, foi enviado um formulário (APÊNDICE XIX) para preenchimento com possibilidade de resposta via postal (envelope RSF junto), por fax ou via eletrónica tendo-se, para o efeito, criado um endereço de correio eletrónico dirigido (tecnologia-rm@fcm.unl.pt). A informação solicitada estava agrupada em secções: **Informação Geral** englobava questões de resposta curta e escolha múltipla de escala dicotómica referentes à identidade da instituição, contactos; estatuto jurídico, cobertura demográfica e proveniência das solicitações para exames de RM. A secção II abordava as **Caraterísticas Técnicas** dos equipamentos nomeadamente, marca, modelo, ano de instalação, bobinas de crânio e número de elementos elétricos, *software* de aquisição para estudos de difusão e mapeamento de ADC, especificidades dos gradientes, intensidade do campo magnético principal, tecnologia do magneto e configuração física do equipamento. A secção III incidia sobre questões **Clínicas** e de **Produção** em relação ao número total de exames efetuados mensalmente e por grupos de patologias cerebrais.

Os dados serão adiante apresentados de forma agrupada sem que algum elemento identificador das instituições inquiridas seja revelado.

As técnicas estatísticas utilizadas foram medidas de estatística descritiva de contagem e frequencial e os resultados foram apresentados sob a forma gráfica e descritiva.

2.8 RESULTADOS DO ESTUDO DA CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA

Na Fase II da recolha de informação a adesão à cedência de informação foi elevada com uma taxa de resposta de 95%. A taxa de resposta da Fase III foi consideravelmente mais baixa com uma percentagem de 43,6%. Dos 65 respondentes da Fase III verificou-se que 42 foram provenientes de instituições privadas e os restantes 23, públicas. Um dos formulários provenientes de uma instituição privada foi devolvido em branco.

Apenas um formulário foi devolvido por incorreção na morada ao que se procedeu à sua correção e posterior reenvio.

Os resultados estão organizados por dados demográficos, clínicos, de gestão e tecnológicos.

2.8.1 Número, Localização e Distribuição Geográfica dos Equipamentos de Ressonância Magnética

Das Fases I, II e III da recolha de dados (Figura 9) obteve-se o número de equipamentos de Ressonância Magnética dedicados a uso clínico em humanos que existem, atualmente, no domínio público e privado em Portugal.

A sua distribuição por distrito apresenta-se dispersa existindo maior concentração no litoral sobretudo nos centros urbanos de Lisboa e Porto.

O distrito de Lisboa possui 55 equipamentos (33.9%); o Porto, em segundo lugar, com 39 equipamentos (24.0%); Coimbra com 11 equipamentos (6.7%); Braga com 9 equipamentos perfaz 5.5 %, Faro com 7 (4.3%) e Setúbal com 6 equipamentos, representa 3.7%; a região Autónoma da Madeira, Santarém e Viseu com 4 equipamentos cada um representando 2.4% do total; Vila Real, Aveiro, Leiria e Região Autónoma dos Açores com 1.8% têm 3 equipamentos cada, os distritos de Castelo Branco, Évora, Viana do Castelo, Bragança e Guarda possuem 2 equipamentos contabilizando cada um 1.2% do total, com 1 equipamento (0.61%) temos o distrito

de Portalegre. Beja que não tem, até ao momento da recolha dos dados, nenhum equipamento instalado não tem contributo percentual (0%). (Gráfico 1)

O total apurado de equipamentos de Ressonância Magnética em Portugal foi 162 unidades.

Ao observarmos o arranjo segundo uma perspetiva cartográfica verifica-se que a mancha resultante da distribuição dos equipamentos em Portugal apresenta-se tal como na figura 10.

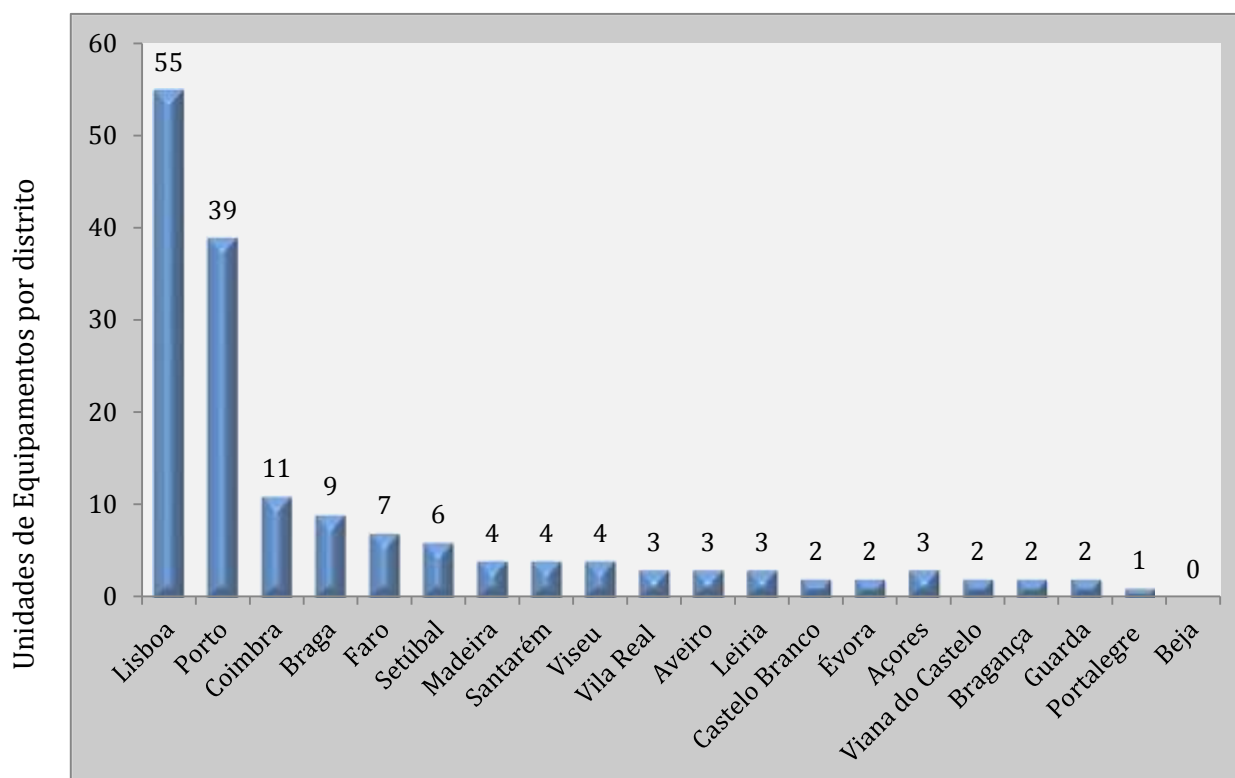


Gráfico 1 - Distribuição do número de equipamentos de Ressonância Magnética em Portugal, por distrito.

Se considerarmos uma segmentação vertical na geografia física do país, separando o interior da costa marítima, verifica-se uma maior concentração de equipamentos no litoral. Este facto comprova uma clivagem marcada na disposição dos equipamentos

de Ressonância Magnética reforçando, tal como noutros setores da economia portuguesa, uma maior dinâmica da região do litoral face ao interior.

O Alentejo apresenta uma mancha mais clara. O distrito de Beja, o maior do país em área, com 10 225 km² e 152 758 habitantes, não possui nenhum equipamento de RM e o de Portalegre, um distrito com 118 506 habitantes e uma área de 6 065 Km², dispõe de um equipamento que iniciou a atividade apenas em 2014.

A distribuição pelas regiões de Saúde apresenta-nos que dos 162 equipamentos identificados, 41.61% está instalado na ARS Norte e 42.95% na região de Lisboa e Vale do Tejo. A região Centro tem 12.75% dos equipamentos instalados, o Algarve contribui com 4.7% dos equipamentos, os Serviços de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM) com 2.68%, os Serviços Regionais de Saúde dos Açores (SERSA Açores) bem como a Região de Saúde do Alentejo contribuem com 2.01% dos equipamentos. (Gráfico 2).

Considerando os resultados dos censos 2011 e estabelecendo uma relação entre os equipamentos instalados e a população residente por NUTS II, verificámos que o rácio médio em Portugal é de um equipamento para 65 195 residentes e que os rácios variam entre 1.215×10^{-5} nos Açores a 3.962×10^{-6} no Alentejo.

Como se pode observar na tabela 1, Lisboa apresenta o maior número de equipamentos por habitante (1 para 44 089 habitantes) e é no Alentejo e na Região Centro onde os rácios são mais desfavoráveis à distribuição de equipamentos por número de habitante podendo colocar, desta forma, em causa a acessibilidade da população aos mesmos. As NUTS que mais se aproximam do rácio médio nacional são a Região Autónoma da Madeira e o Algarve. (Tabela 1)

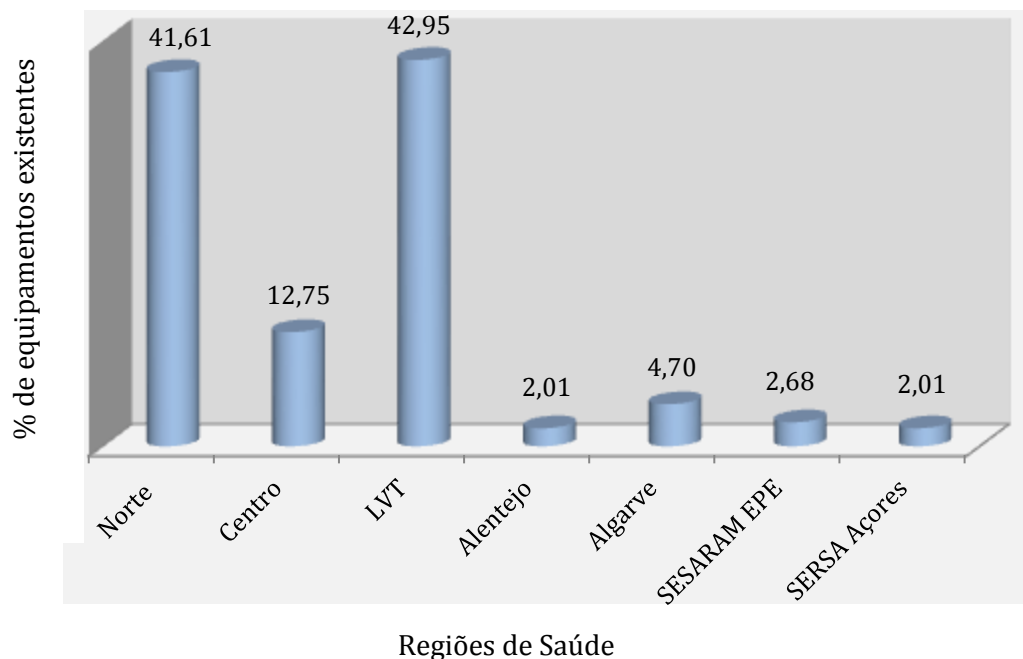


Gráfico 2 - Percentagem de equipamentos de Ressonância Magnética existentes por região de saúde.

2.8.2 Grupos Comerciais de Tecnologia de Sistemas Médicos Presentes no Mercado

Das pesquisas exploratórias da Fase I foram identificadas, atualmente no mercado a nível mundial, várias empresas comercializadoras de tecnologia de equipamentos de Ressonância Magnética.

Dos 162 equipamentos instalados foi possível conhecer a marca de 161 deles. Apurou-se que no mercado português estão presentes sete marcas comerciais se bem que os equipamentos instalados pertencem maioritariamente a três delas com 36.6; 26.3; e 25.5%, respetivamente, da quota de mercado. A percentagem de tecnologia instalada referente às quatro marcas restantes representa um total percentual de 11.5%.



Figura 10 - Cartograma da distribuição dos equipamentos de Ressonância Magnética em Portugal.
(Fonte: Autor)

Tabela 1 - Rácio de equipamentos de Ressonância Magnética existentes por NUTS II, por habitante. (Fonte: Autor)

NUTS II	População Residente	Rácio por habitante	
Portugal	10 561 614	1 / 65 195	1,53 X 10⁻⁵
Norte	3 689 609	1 / 59 509	1,68 X 10 ⁻⁵
Centro	2 327 580	1 / 122 504	8,162 X 10 ⁻⁶
Lisboa	2 821 699	1 / 44 089	2,268 X 10 ⁻⁵
Alentejo	757 190	1 / 252 396	3,962 X 10 ⁻⁶
Algarve	451 005	1 / 64 429	1,552 X 10 ⁻⁵
RAA	246 746	1 / 82 249	1,215 X 10 ⁻⁵
RAM	267 785	1 / 66 946	1,493 X 10 ⁻⁵

2.8.3 Distribuição dos Equipamentos Segundo a Tipologia das Instituições

Nesta avaliação considerou-se os hospitais em regime de PPP com Ressonância Magnética incluídos no grupo privado. No grupo público, todos os outros que se encontram na dependência do SNS.

Foi auscultada a natureza jurídica das instituições onde os equipamentos estão instalados e verificou-se que a grande maioria (80.2%) estão sob a gestão de empresas privadas ou sob o regime de parceria público-privado e que 19.8% estão instalados em organizações de capitais públicos detidos pelo SNS. (Gráfico 3)

As metamorfoses do sistema de saúde favoreceram a expansão de alguns grupos de saúde privados contando, os que detêm maior quota no mercado da Ressonância Magnética, com cerca de 2 a 12 equipamentos instalados em todo o país. Os grupos de saúde maioritariamente presentes em Portugal e equipados com tecnologia por Ressonância Magnética são, por ordem alfabética: *AMI - Assistência Médica Integral*, *Cruz Vermelha Portuguesa*, *EsferaSaúde*, *Euromedic*, *Grupo Gallilei Saúde*, *Grupo HPA*

Saúde, Grupo Joaquim Chaves, Grupo JCC, Grupo José de Mello Saúde, Grupo Luz Saúde, Grupo Trofa Saúde, Healthways, Lusíadas Saúde, IMAG, SMIC e Sucesso 24.

A percentagem de equipamentos de Ressonância Magnética associados a estes grupos privados de saúde é de 43,8%, da totalidade dos equipamentos identificados.

A recolha de informação da Fase III proveniente das instituições associadas aos grupos de saúde acima mencionados foi, salvo raras exceções, nula-a-baixa.

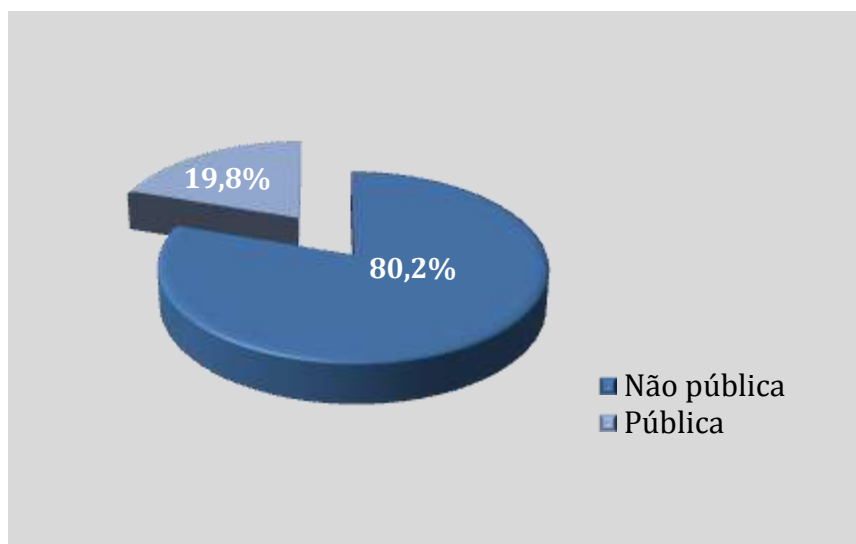


Gráfico 3 - Distribuição percentual dos equipamentos de RM em Portugal segundo o regime jurídico das instituições.

2.8.4 Indicadores de Atividade, Clínicos e Organizacionais

Outro dos indicadores obtidos a partir da informação das Fases II e III foi o número médio de exames de todas as regiões anatómicas efetuados nos centros clínicos e hospitais inquiridos. Verificou-se que a patologia cerebral mais frequentemente estudada por Ressonância Magnética foi a patologia cérebro-vascular seguida das alterações neuro-degenerativas. Esta constatação não se verificou nas unidades oncológicas incluídas no estudo, nomeadamente, Instituto Português de Oncologia de Porto, Coimbra e Lisboa que por razões óbvias são instituições de saúde dirigidas a patologias específicas.

A pergunta sobre o número médio de exames mensais efetuados a todas as regiões anatômicas não foi respondida em grande parte dos formulários, porém verificou-se nas respostas consideradas na análise que esse valor era muito superior nas instituições públicas do que nas privadas, sobretudo nas que assistem doentes em regime de urgência. O valor referido pelas instituições respondentes quanto ao número médio de exames de RM efetuados foi de 294 exames, sendo que houve um elevado intervalo de variação desta variável com um mínimo de 20 e um máximo de 800 exames.

Entre as instituições estudadas, para além da atividade assistencial apenas 6 se dedicam a investigação clínica de forma organizada, eventualmente associadas a centros de investigação dispondo de recursos e com corpo clínico e académico próprio para a atividade de pesquisa.

Foram ainda questionados sobre o número médio da população servida em habitantes, porém, não foi possível apurar resultados a partir desta questão uma vez que a maior parte das instituições não respondeu. As que responderam referiram a população residente da área de influência e ainda outros os residentes da área de referência.

2.8.5 Características Técnicas dos Equipamentos de Ressonância Magnética

A caracterização tecnológica dos equipamentos obedeceu às especificidades técnicas e aos critérios de performance relevantes para a qualidade de imagem. Simultaneamente, foram considerados os critérios que determinam o modelo do equipamento ou os que usualmente vêm registados nos manuais do utilizador que acompanham os equipamentos.

2.8.6 Intensidade de Campo Magnético Principal (B_0)

Considerou-se para este estudo a Intensidade de Campo Magnético Principal (B_0) medida em Tesla. A intensidade de Campo Magnético mais frequente no total dos equipamentos identificados foi 1.5T (15 000 G) registando 119 equipamentos. Com 1.0T encontraram-se 10 equipamentos, no intervalo de [0.18 a 0.5T] registaram-se 17

equipamentos e com 3.0T encontraram-se 16 equipamentos em todo o país. Este resultado revela uma predominância dos altos campos magnéticos. (Gráficos 4 e 5).

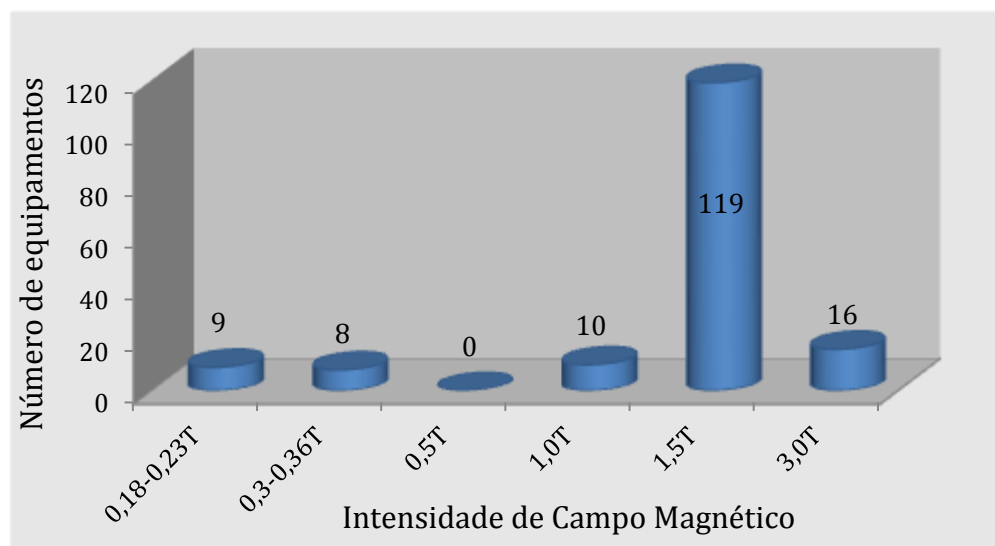


Gráfico 4 - Número de equipamentos identificados segundo a intensidade de campo magnético.

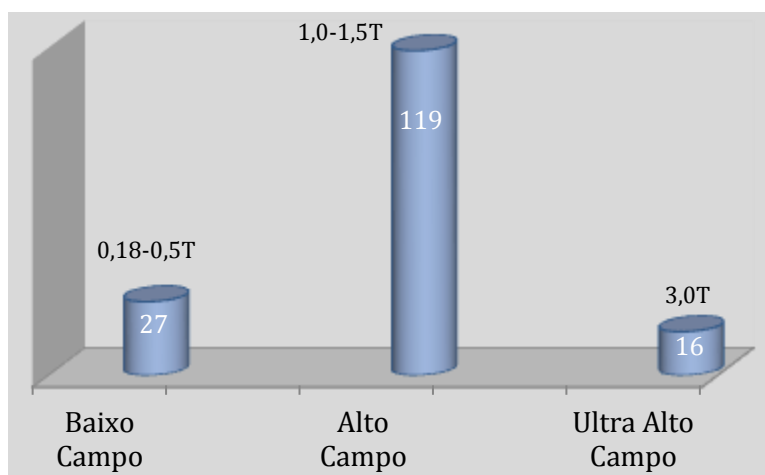


Gráfico 5 - Estratificação dos equipamentos por grupo, segundo a classificação do campo magnético.

2.8.7 Performance de Gradientes

A intensidade de gradiente de campo magnético registada nos equipamentos em estudo seguiu a distribuição apresentada no gráfico 6. No intervalo [10 a 20]mT/m foram identificados 15 equipamentos, com gradientes de amplitude entre [21 e 29]mT/m encontraram-se 14 equipamentos. A maioria dos equipamentos (81), registou-se entre [30 e 39]mT/m e no intervalo de [40-50]mT/m existem 9 equipamentos e acima de 51mT/m registaram-se 33 equipamentos. Não nos foi possível conhecer a intensidade de gradientes em 11 dos equipamentos.

Embora a intensidade do campo magnético principal (B_0) seja um atributo importante na performance do equipamento, se não existir em simultâneo uma significativa intensidade de gradiente para poder dar resposta às variações de precessão dos prótons em milésimas de segundo teremos como consequência que as imagens serão comprometidas em termos da qualidade para diagnóstico, do tempo total de exame que será superior, e não será possível efetuar algumas técnicas com resposta fidedigna de qualidade de imagem, como é o caso da difusão molecular (DWI).

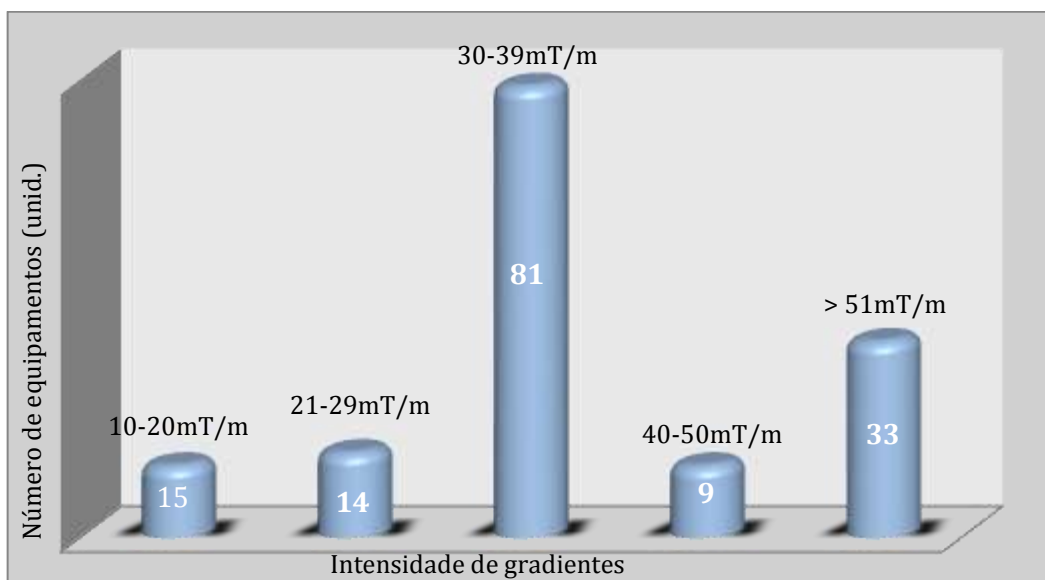


Gráfico 6 - Intensidade de Gradiente de Campo Magnético nos equipamentos identificados.

2.8.8 Configuração Física do Equipamento e Tendências de Mercado

No que se refere à geometria da *gantry* que envolve o magneto, a grande maioria encontrada é do tipo fechado em forma de túnel, associados a um ímã supercondutor (145 equipamentos).

Tabela 2 - Número de equipamentos segundo a configuração física da *gantry*.

Configuração física da <i>Gantry</i>	
Fechado	145
Aberto	11
Aberto Avançado	6

Com tecnologia de campo aberto e ímã permanente registaram-se 11 equipamentos dos quais 6 são completamente abertos com *design* e tecnologia avançada. Não foi possível obter os dados da configuração de 2 equipamentos. (Tabela 2)

Evidencia-se uma tendência crescente, nos últimos anos, para a instalação de tecnologia de magneto não fechado adotando tipologias e *designs* classificados pelos fabricantes em “Semi-Open”, “Open” e “Advanced-Open”. A tendência reflete que houve um crescimento entre 2005 e 2009 estabilizando em plateau entre 2010 e 2014, período onde se registou um decréscimo na procura desta variante tecnológica.

2.8.9 Evolução na Implementação da Tecnologia

Avaliou-se a data de instalação dos equipamentos para presumir quanto à antiguidade/atualidade do parque tecnológico por RM e a sua dinâmica de implementação. Quanto ao ano de instalação não foi possível fazer a avaliação em 24 unidades. Organizámos a informação em intervalos de tempo segundo os anos: [1995-2000]; [2001-2005]; [2006-2008]; [2009-2012] e [2013-2015]. Das 138 instituições onde foi possível conhecer a data de instalação verificou-se haver uma distribuição não homogênea ao longo do tempo com uma maior frequência no intervalo [2009-2012] com 59 equipamentos instalados. No ano de [1995-2000] foram instalados 12

equipamentos, nos intervalos de [2001-2005] e de [2006-2008] houve um ligeiro crescimento do parque tecnológico, respetivamente de 25 para 28 equipamentos instalados. A coluna mais elevada do gráfico 7 representada pelo intervalo [2009-2012] é suportada sobretudo à custa dos anos de 2009 e 2010 (11 e 21 equipamentos). No ano de 2011 foram instalados 7, em 2012 foram apenas instalados 3 equipamentos, no ano 2013 e 2014 houve uma subida para 7 equipamentos em cada um dos anos e em 2015, até à data da atualização (julho de 2015) já foram registadas cinco novas instalações. (Gráfico 7)



Gráfico 7 - Evolução da instalação dos equipamentos de RM por intervalos de anos.

2.8.10 Transdutores de Radiofrequência para Estudo do Crânio

Na questão dirigida ao tipo de bobina para estudos de crânio e número de canais encontrámos alguns locais que dispõem de mais do que uma bobina. Na sua maioria isto justifica-se pela necessidade de muitas vezes se efetuarem estudos de crânio e de

coluna cervical em simultâneo e também estudos neuro-vasculares incluindo os vasos supra-aórticos.

Foram consideradas as bobinas ou transdutores de radiofrequência, para crânio e foram excluídas desta avaliação as bobinas dedicadas a estudos funcionais ou espectroscopia.

Para o crânio existem bobinas de quadratura em forma de gaiola simples ou *multi-coil* designadas por *phased-array*, com ou sem deteção em paralelo. Estas bobinas caracterizam-se por serem ajustadas diretamente à configuração da estrutura anatómica em estudo, permitindo melhorar a qualidade das imagens finais pela sua maior proximidade aos órgãos. Estas bobinas permitem, atualmente e nos equipamentos em estudo, a utilização desde 4 até 32 canais recetores independentes.

De acordo com o fabricante, muitos modelos de bobinas assumem o nome comercial, porém, adotaram-se para esta investigação as designações independentes do nome de marca. As opções de resposta contemplaram os seguintes tipos: Lp; Rx; Tx; SENSE, Array. A opção *outra* foi também incluída e foi questionado o número de canais ou *arrays* das bobinas.

Da Fases II e III da recolha dos dados e da fusão da informação obtida, através de 108 respostas válidas, verificou-se que a distribuição apresentou uma maior frequência para a bobinas do tipo *Array* com 42 unidades instaladas, seguiu-se-lhe as bobinas transmissoras (Tx) com 29 e as transmissoras com algoritmo SENSE foram 21. Na combinação Transmissão e Receção (Tx/Rx) registaram-se 10 bobinas, com a tecnologia de Receção (Rx) 6 bobinas e com tecnologia de polarização linear não foi referida qualquer bobina.

Registámos que em 11 das unidades de Ressonância Magnética investigadas existem 2 bobinas com possibilidade para estudos de crânio. (Gráfico 8)

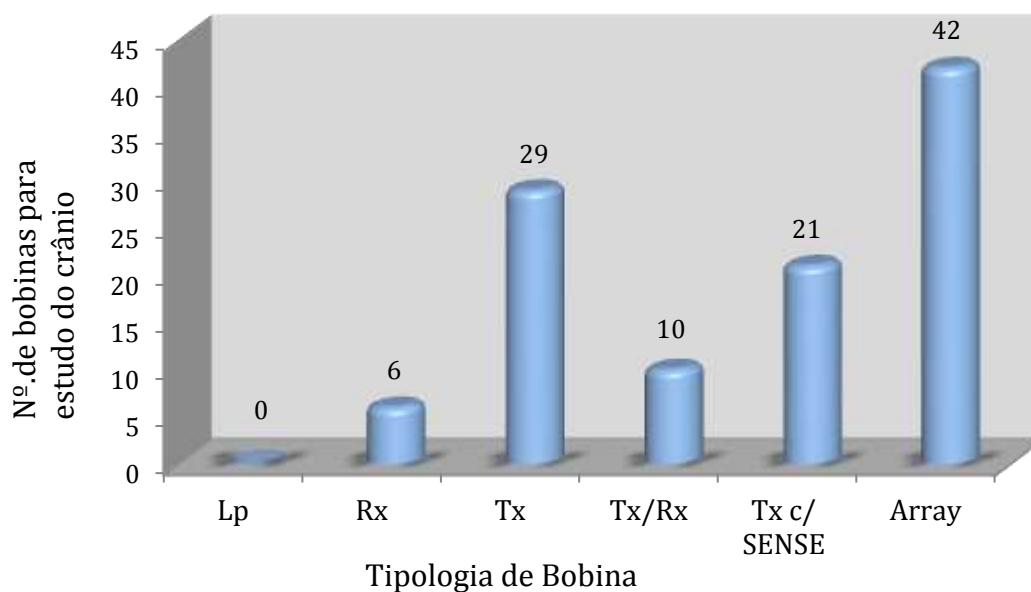


Gráfico 8 - Distribuição do tipo de bobina para estudos de crânio.

Na avaliação do número de canais recetores das bobinas obtiveram-se 93 respostas válidas. Registou-se a distribuição apresentada na tabela 3 em que existe uma predominância do tipo simples apenas com um único canal (20 bobinas), duas bobinas com 9 canais, com quatro, seis e com oito canais existem 12 bobinas de cada, uma bobina com 14 canais e outra com 20. Com dezasseis canais registaram-se 4 bobinas e com trinta e dois canais registámos 6 bobinas. (Tabela 3).

Fazendo uma análise de correlação entre o número de canais das bobinas e o ano de instalação verificou-se que existe associação positiva entre as duas variáveis, ou seja, as bobinas com maior número de canais estão relacionadas com os equipamentos instalados mais recentemente (2009-2012 e 2013-2015).

Tabela 3 - Bobinas de crânio e respetivo número de canais

Número de Canais independentes por bobina	Bobinas existentes (unidades)
1	20
2	9
4	12
6	12
8	12
12	16
14	1
16	4
20	1
32	6

Verificou-se também que as bobinas de 16 canais estão maioritariamente associadas a equipamentos de 1.5T e que acima deste valor (> 16 canais) todas estão afetadas a equipamentos de 3.0T.

2.8.11 Aplicação da Técnica de Difusão Molecular no Estudo do Crânio

Quanto à possibilidade de aplicação da técnica de difusão molecular e quantificação dos mapas de ADC (Apparent Diffusion Coefficient) apenas 66 dos inquiridos responderam a esta questão sendo que 5 dos equipamentos não estão apetrechados com esta técnica. De entre os 5 equipamentos referidos uma das instituições dedica-se apenas a estudos de coluna e outra a patologia osteoarticular.

Segundo a literatura, a técnica da difusão é hoje aplicada rotineiramente na maioria dos estudos cerebrais pela rapidez de aquisição e útil informação de diagnóstico que proporciona. (64), (65), (66), (67)

"There's no doubt that from the standpoint of imaging scientists, the past 30 years have been extraordinary. Just think about the top five innovations that have dramatically changed the practice of medicine. Imaging can claim three: computed tomography, magnetic resonance imaging, and minimally invasive interventional techniques."

Elias Zerhouni

III. ESTUDO ANÁTOMO - RADIOLÓGICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Fala-se da anatomia, da representação radiológica do sistema ventricular e da SB. Considera-se a concorrência dos efeitos do compromisso vascular no idoso numa tentativa de coadjuvar a compreensão dos efeitos cognitivos e executivos pelas alterações macro e micro-estruturais. (68), (69)

Os sinais de envelhecimento cerebral comum "The Usual Brain Aging", na imagem por RM, são muitas vezes difíceis de distinguir das alterações patológicas. A patologia cerebral associada à idade desenvolve-se previamente ao aparecimento dos sintomas daí que os estudos por RM desempenhem um papel importante na avaliação dos sinais precoces das síndromes demenciais. (2)

As intensas abordagens sobre as características imagiológicas do cérebro do idoso referem-se aos achados que se podem evidenciar sem que haja necessariamente uma correlação com a clínica. São os chamados parâmetros de imagem do estudo de Roterdão para o cérebro do idoso, descritos em Barkof *et al.* (2011: 44) e que constituíram, numa abordagem técnico-radiológica, os elementos de análise experimental estudados neste capítulo: a fraca-a-moderada perda de volume cerebral; um aumento dos espaços peri-vasculares de *Virchow-Robin*, sobretudo

na zona dos núcleos da base, comissura anterior e centros semiovais; atrofia do hipocampo; ectasia do sistema ventricular e dos sulcos corticais; diminuição da espessura do corpo caloso; micro lesões puntiformes ou precocemente confluentes da substância branca; enfartes lacunares e um aumento da concentração de ferro na substância cinzenta basal. (70)

São argumentadas as técnicas de imagem por RM aplicadas ao estudo do cérebro do idoso bem-sucedido, ou com patologia, e demonstrada a sua potencialidade no diagnóstico preditivo, bem como na compreensão e atuação preventiva nos casos de demência vascular e consequentes declínios cognitivo e executivo do idoso. Realça-se o papel da difusão com a iso e anisotropia.

Numa abordagem morfológica estudámos, por RM, a exequibilidade dos exames *post-mortem*, sujeitos a um campo magnético de [1,5 T] na caracterização de ambas as componentes tecidulares intracerebrais, após conservação com soluto de embalsamamento e embutidos em câmara fria.

Foram objetivos desta secção:

- Entender a vascularização cerebral e a sua evidência em sequência angio - RM [1,5T], através da injeção direta no cadáver.
- Estudar a representação das fibras da SB por Tensor de difusão (DTI) sob o efeito da fixação dos tecidos no cadáver.
- Analisar as alterações micro-estruturais e correlacioná-las com as macroestruturais no cérebro do idoso.
- Ensaiai os parâmetros de aquisição da técnica de tensor de difusão, para o incremento da qualidade da imagem no cérebro do cadáver fixado.

3.1 Ressonância Magnética *post-mortem* para Avaliação do Cérebro do Idoso

As práticas de embalsamamento têm tido um papel substancial no desenvolvimento e conhecimento da história da humanidade. O reforço e conservação dos tecidos celulares após a morte têm sido práticas desenvolvidas sob diferentes vertentes e que

muito tem contribuído como alicerce do conhecimento científico. Consistem na desinfecção e na preservação temporária das espécies mortas, no seu todo, ou em parte (71).

Enquanto os grupos religiosos ou ideologias a ele ligadas têm sido os principais impulsionadores deste processo através da antiguidade, na idade moderna este método revestiu-se de uma maior importância com uma função determinante no desenvolvimento das disciplinas de anatomia, patologia e química e ainda na preservação dos corpos para propósitos funerários, educacionais e científicos.

As técnicas de embalsamamento efetuam-se por meio de injeção aquosa seletiva de soluções germicidas e fixadores químicos no sistema vascular e cavidades anatómicas (fixação vascular ou fixação dos fluidos cavitários).

Investigadores mais recentes desenvolveram métodos de preservação dos tecidos com utilidade na dissecação e também nas preparações funerárias. (72), (73), (74)

O processo de embalsamamento adotado desenvolve-se em várias etapas nas quais as soluções químicas são administradas através duma injeção arterial com dupla função: solução de distribuição e solução de difusão. Neste processo o sangue é substituído gradualmente pela solução de embalsamamento. Uma vez introduzida esta solução, ao entrar em contacto com as células, ela vai provocar: a inatividade das proteínas, a inibição da síntese proteica e dos aminoácidos e a inativação dos microorganismos saprófitas e das enzimas responsáveis pela autólise, decomposição e putrefação. (71)

Nos processos químicos, a solução de embalsamamento reage com o nitrogénio dos átomos das proteínas promovendo as ligações cruzadas acelerando a desidratação dos mesmos, tornando-os mais firmes e consistentes.

Várias soluções de embalsamamento têm sido desenvolvidas, com principal destaque para o trabalho de Alfredo Saláfia, natural da Sicília (1869-1933). Saláfia desenvolveu a sua atividade principalmente em Palermo com o embalsamamento de figuras importantes da política e da religião. Dedicou-se inicialmente à aplicação em animais passando depois para a espécie humana. Sob utilização de um fluido especial, permitiu uma elevada qualidade de conservação ao que se chamou “o método Saláfia”. Este

fluido, mais tarde encontrado nos seus manuscritos, nomeadamente em “*New special method for the preservation of an entire human cadáver in a permanently fresh state*”, incluía uma parte de glicerina e formalina saturada com sulfato de zinco e uma parte de solução alcoólica saturada com ácido salicílico. (72)

A história da “bela adormecida de Palermo”, a pequena Rosália que faleceu em 6 de Dezembro de 1920 com 2 anos de idade, vítima de pneumonia, foi embalsamada por Saláfia e o seu corpo permanece intacto nas catacumbas de Palermo, apenas registando alteração da coloração da pele. Pensa-se que o efeito de mumificação e petrificação dos tecidos celulares possa estar relacionado, sobretudo, com a presença na solução, de sais de zinco. As imagens obtidas pelas técnicas de imagem por Raios-X e ultrassonografia comprovam a conservação dos seus órgãos internos. (75), (76)

Durante 30 anos foi desenvolvida e publicada pelo Austríaco Thiel (1992) uma outra técnica de embalsamamento. Esta nova forma de conservação baseada num compromisso entre a fixação e a preservação das condições/aparência *in vivo*, resultou numa preservação bem-sucedida de órgãos e tecidos no que concerne à coloração, consistência, flexibilidade, plasticidade e transparência. A sua grande valia revelou-se nas possibilidades de aplicação destes corpos em práticas educativas e científicas.

Ensaio pedagógicos efetuados em teatro anatómico com estes corpos mostraram que os pulmões poderiam ser ventilados durante os procedimentos cirúrgicos, permitiam intervenções de *by-pass* e toracoscopia e as articulações preservavam a sua capacidade e função articular. Quando submetidos a exploração por Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética com reformatações 3D e técnicas endoscópicas, proporcionavam flexibilidade articular e as imagens apresentavam um elevado detalhe anatómico. Os corpos submetidos a este método foram depois utilizados como fantasmas para ensaios tecnológicos com equipamentos de radiologia torácica. (75)

Sabe-se que o formaldeído atualmente utilizado como fixador de peças anatómicas sobretudo do sistema nervoso central é uma substância química produzida através da

oxidação catalítica do metanol. É amplamente utilizado devido à sua reatividade, ausência de cor, pureza no formato comercial e baixo custo, porém, segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) em 2006, é classificado como agente carcinogénico do Grupo I e altamente suscetível de causar neoplasias da mucosa da nasofaringe. Desde 1978, nos EUA, o *Chemical Industry Institute of Toxicology* (CIIT) acompanhou cobaias laboratorialmente expostas a esta substância que desenvolveram este tipo de neoplasia. É habitualmente utilizado e armazenado em solução aquosa de 30 a 50% com um agente anti-polimerização incorporado – o metanol. Pode apresentar várias designações tais como: formol, aldeído fórmico, formalina, metanol, óxido de metileno ou outras, sendo estas as mais comuns.

No caso de embalsamamentos pode ser associado a álcool, glicerina ou fenol para facilitar a difusão nos tecidos e aumentar a sua ação preservadora. (77), (78), (79)

Legado de 2009 refere que não existem em Portugal dados globais sistematizados e publicados referentes à exposição a formaldeído, porém pensa-se ser elevada devido às diferentes áreas de atividade em que é utilizado e o consequente número de pessoas expostas. Um estudo realizado em Portugal, em laboratórios de anatomia patológica verificou níveis de exposição elevados (5,02ppm) para os Anátomo-patologistas, nas tarefas de examinação microscópica, relativamente ao valor de referência para a concentração máxima (VLE-CM de 0,3ppm) estabelecidos pela norma portuguesa NP 1796:2007 para exposições de curta duração. (80) Alguns estudos *in vivo* demonstraram efeitos de genotoxicidade induzindo alterações nas células epiteliais e nos linfócitos do sangue periférico relacionadas com a exposição ao formaldeído nalguns grupos profissionais específicos. (81)

A dose letal média (DL50) de *diethylene glycol* álcool, para *hamsters*, sob a forma de ingestão oral aguda, é estimada em 12565 mg/kg enquanto o mesmo indicador para o formaldeído, testado nas mesmas condições, é de 100 mg/kg. Embora não se encontre descrito nenhum dado comparativo sobre propriedades toxicológicas das duas soluções sob a forma inalada, podemos reconhecer, a partir da informação obtida nas *Material Safety Data Sheets* (MSDS), que o formaldeído é cerca de 125,5 vezes mais tóxico do que o *diethylene glycol* álcool. (82)

3.1.1 Primeiro Ensaio

Torna-se necessário estudar os níveis de formaldeído a que os estudantes de Medicina, bem como os seus docentes, durante as aulas práticas de Anatomia por dissecação cadavérica estão sujeitos durante o seu percurso curricular atendendo ao número de horas práticas de contacto, avaliados pelo número de horas de lecionação por ano Curricular multiplicado pelos anos de profissão docente naquela área.

A imagem do cérebro *post-mortem* por Ressonância Magnética (pmRM) é um excelente método para estabelecer correlações entre neuroimagem e neuroanatomia e para fornecer informações patológicas. (83), (84)

Tentámos aprofundar o conhecimento destas técnicas e otimizar, com recurso à Ressonância Magnética, a compatibilidade com a imagem por RM das técnicas de embalsamamento utilizadas no Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa com vista à aplicação das peças anatómicas a estudos clínicos como um contributo para o desenvolvimento dos recursos pedagógicos aplicáveis aos estudantes de Medicina, Tecnologias da Saúde, Enfermagem, Engenharia Biomédica, Arte e outros. (79), (83), (84), (85)

Por outro lado foi objetivo deste ensaio determinar os valores de relaxação do tecido cerebral, por Ressonância Magnética, e a sua variação em relação aos tecidos *in-vivo* como ponto de partida para aplicação posterior de outras técnicas de contraste.

As imagens de RM em cérebros previamente fixados com formol apresentam reduções nos tempos de relaxação T1 e T2 na ordem dos 21% e 81%, respetivamente, e requerem parâmetros ajustados às alterações bioquímicas decorrentes do procedimento de fixação e do estado de autólise relacionado com o intervalo de tempo entre a morte e a aquisição das imagens. (83), (86) Essas alterações são relativas à densidade e mobilidade dos prótons da água, temperatura do meio e tempos de relaxação sendo o contraste de imagem dado pelo conteúdo relativo de água presente nas estruturas: Substância branca - 70%; Substância cinzenta - 80% e Líquido Céfaloraquidiano (LCR) - 99%. (83) Foi também verificado que as alterações quanto às propriedades de difusão diminuíam caso a concentração do soluto de fixação onde os

cérebros eram imersos fosse revertida por lavagem com soro fisiológico durante 12 horas. (87)

Para evitar acidentes e promover a proteção da saúde dos estudantes, professores, investigadores e pessoal auxiliar contra a toxicidade do formaldeído, o Departamento de Anatomia da FCM - UNL começou a usar o *diethylene glycol* álcool como solução de fixação e embalsamamento. Esta solução tem-se mostrado adequada para efeitos de fixação relativamente à preservação, coloração, consistência, flexibilidade e plasticidade dos tecidos. No entanto, as propriedades de tecidos fixados com *diethylene glycol* álcool para avaliação por RM ainda não foram determinadas (85).

Avaliada a sua eficácia na conservação dos tecidos *post-mortem*, pretendeu-se determinar a efetividade do *diethylene glycol* álcool corado, com adição de gadopentetato de dimeglumina (meio de contraste para RM) em comparação ao formaldeído nos estudos por RM, agora utilizado no cérebro. Pretendeu-se determinar a compatibilidade do método de fixação com a técnica de aquisição de imagem por RM em estudos de investigação e práticas pedagógicas *post-mortem* e, ao mesmo tempo, minimizar a exposição dos envolvidos aos produtos químicos fixadores. (84) Admite-se como pressuposto que a determinação exata das soluções químicas de embalsamamento e das proporções relativas dos seus componentes é fundamental no compromisso para a qualidade da imagem cerebral obtida por RM, (85), (87) tendo em conta a reprodutibilidade dos tecidos humanos para fins educativos, as propriedades de conservação, a toxicidade em termos de exposição ocupacional e o custo dos produtos químicos constituintes do fluido final de embalsamamento.

Selecionaram-se os parâmetros de aquisição – Tempo de Repetição, Tempo de Eco e Tempo de anulação do sinal - em equipamentos de RM de intensidade de campo de [1,5 T]. Em primeira fase determinaram-se experimentalmente a partir de amostras de água pura, formaldeído, glicerina com pureza de 98%, *diethylene glycol* álcool e *diethylene glycol* álcool + formaldeído, numa solução estequiométrica 1:2, envasadas em recipientes de laboratório e à temperatura ambiente, (Figura 11), os valores dos tempos T1 e T2 referentes às amostras das diferentes substâncias.

O método utilizado para medir o tempo de relaxação longitudinal T1 foi o de inversão-recuperação que consiste em aplicar a sequência de pulso $180^\circ - \tau - 90^\circ$ no qual o pulso de 180° inverte a magnetização longitudinal e durante o intervalo de tempo τ , a magnetização evolui segundo o processo de relaxação longitudinal. Depois aplica-se um pulso de 90° para leitura do sinal. Após o pulso de 90° , surge um FID cuja amplitude é diretamente proporcional ao valor da magnetização z no instante t. O processo foi repetido várias vezes para se obter a evolução temporal da magnetização longitudinal através do modelo BPP (Modelo Bloembergen-Purcell-Pound).

À temperatura da sala de 24° , para uma sequência do tipo SE 2D, foram utilizados múltiplos tempos de inversão TI (8 x 100ms) com valores limite no intervalo [50 - 750] e múltiplas sequências de ecos (8 x 20ms) com valores limite no intervalo [20 - 160 ms], e os seguintes parâmetros de aquisição: Tempo de repetição (TR) = [296; 1500; 2000 e 10000]; Número de aquisições (NSA) = 6; Campo de visão (FOV) = 450; Matriz (MX) = 256; Espessura de corte (TH) = 3mm; Ângulo de rotação (90°); Tamanho do *voxel* = 1,75mm; Região de Interesse (ROI) = 21,63 e 30mm²; SNR = 10. Foram assumidos a possível contaminação dos resultados pelo não completo retorno ao equilíbrio térmico da amostra alterado durante as múltiplas sequências de t, as heterogeneidades do campo *B0* e as suas flutuações locais sobre os constituintes das amostras em consequência da distribuição de Boltzman e o efeito da dinâmica de difusão por se tratar de substâncias no estado líquido. (88)

Para determinação do tempo T1 de recuperação da magnetização longitudinal, com um decaimento exponencial e uma constante de tempo T1 das diferentes amostras, aplicou-se a equação 1: (89)

$$M_z = M_{z0} [1 - 2\exp(-t/T1)] \quad (\text{eq.1}) \quad (89)$$

Em que:

Mz - magnetização no eixo do z

Mz0 - magnetização *Mz* depois do decaimento exponencial e convertida ao eixo z

T1 - tempo de relaxação spin-rede

Para determinação do tempo T2 de decaimento da magnetização transversal após a anulação do sinal no plano xy depois da transferência de energia para as estruturas vizinhas, designado por relaxação spin-spin com consequente perda de coerência de fase ($M_x = M_y = 0$), aplicou-se a equação 2: (89)

$$M_{xy} = M_{xy0} \exp(-t/T_2) \quad (\text{eq.2}) \quad (89)$$

Onde:

T2 - tempo de relaxação spin-spin

M_{xy} - componente da magnetização no plano xy

M_{xy0} - magnetização M_{xy} depois do decaimento exponencial e convertida ao plano xy

Os valores do tempo T1 e T2 obtidos foram os apresentados na tabela 4.

Tabela 4 - Valores de T1 e T2 calculados.

	DEG álcool + Formol	DEG álcool	Formol	Água pura	Glicerina
T1	288	221	890	903	56
T2	191	112	962	2137	28

Na segunda fase efetuou-se o estudo dos crânios por RM.



Figura 11 - Amostras posicionadas em suporte apropriado dentro da bobina de crânio e submetidas a RM. Da esquerda para a direita: formaldeído; diethylene glycol; álcool, glicerina e água pura. (Fonte: Autor)



Figura 12 - Preparação e envolvimento dos crânios. (Fonte: Autor)



Figura 13 - Colocação dos crânios dentro das urnas de zinco para transporte. (Fonte: Autor)

Oito crânios de indivíduos falecidos entre 2008 e 2009 com diferentes causas de morte, embalsamados imediatamente após a morte através de perfusão via artéria femoral com 5-10 litros de *diethylene glycol* álcool, e conservados em alta congelação a (-30°C), foram estudados por RM à temperatura ambiente. Os crânios foram preparados e envoltos em película plástica aderente e colocados dentro de urnas funerárias para efeitos de transporte. (Figuras 12 e 13)



Figura 14 - Crânio posicionado dentro da bobina para ser submetido a RM. (Fonte: Autor)

Os crânios foram submetidos a RM num equipamento de RM [1,5T] modelo Intera (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) utilizando-se uma bobina de quadratura para crânio com condensadores longitudinais. (Figura 14) Foram obtidas imagens em T1w sagital, T2w-FLAIR e T1w-IR no plano transversal nas mesmas condições técnicas e ambientais do que os frascos das amostras.

Mediram-se, através de ROI, as intensidades do sinal (IS) e calcularam-se os valores de Contraste-Ruído (CNR) nos núcleos basais e no corpo caloso. (Figuras 15 e 16) Estes valores foram depois comparados com os valores das mesmas sequências obtidas em 4 cérebros de indivíduos vivos.

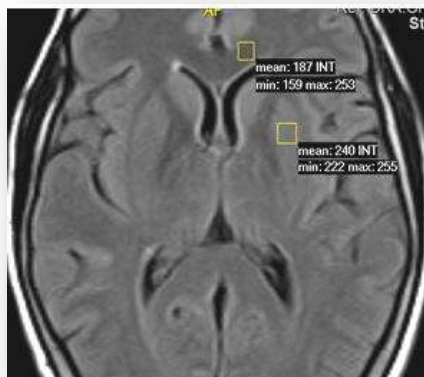


Figura 15 - Colocação das ROI na imagem em T2w FLAIR do cérebro *in vivo*. (Fonte: Autor)

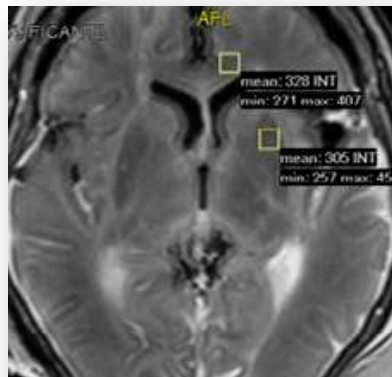


Figura 16 - Colocação das ROI na imagem em T2w FLAIR dos cérebros *post mortem* e fixados. (Fonte: Autor)

3.1.2 Segundo Ensaio

São descritas na literatura alterações nas propriedades do tecido cerebral *ex-vivo* fixado e o comprometimento da imagem RM quando utilizadas as sequências convencionais em equipamentos de alto campo com amplitude de gradientes elevada. (86) Na técnica da Difusão, devido ao aumento da permeabilidade das membranas celulares causado pelos fluidos de fixação, encontram-se sobretudo valores aumentados do ADC, em 30%-88%, no compartimento extracelular nos casos em que se utilizaram fixações com formaldeído a 4% (87), resultando em menor sensibilidade para o processo de difusão. O uso de sequências EPI pode atenuar este efeito de distribuição elevada de valores através da compensação entre a resolução da imagem e o seu grau de distorção. (86)

Replicando o procedimento preparatório do primeiro ensaio, 4 cérebros *post-mortem*, foram estudados por RM num equipamento com [1,5T] de intensidade de campo magnético, modelo Avanto (Siemens Health Care, Erlangen, Germany). Os gradientes utilizados possuem as seguintes características 45mT/m de intensidade e a taxa de variação (slew rate), de 80T/m/s.

Tal como os anteriores os crânios foram utilizados após dissecação anatómica do cadáver, com fins pedagógicos, no Departamento de Anatomia da Faculdade de Ciências Médicas da UNL, e imediatamente antes da sua inceneração, processo sob a jurisdição do gabinete de doação de cadáveres do mesmo Departamento. O nível de decapeção - C2/C3 - pôde ser identificado e confirmado pela posição da artéria vertebral na sua entrada no *forámen* transversário.

Através das certidões de óbito fomos informados que os cadáveres não tinham patologia prévia ou causa de morte que implicasse em alterações ao nível do parênquima e/ou sistema vascular cerebral.

Apresentam-se na tabela 5 as informações relativas a cada um dos cérebros estudados.

Tabela 5 - Dados relativos aos cérebros, *post-mortem*, em estudo.

Número do caso	Sexo	Idade	Data do óbito	Causa de morte PARTE I (causa direta)	2ª. Causa de morte PARTE II
140	♂	85 anos	14/04/2013	Pneumonia de Aspiração	Não referido
152	♀	63 anos	05/06/2013	Natural	Não referido
155	♀	73 anos	23/07/2013	Carcinoma pulmonar de Peq. Células	Síndrome da Secreção Inapropriada (SIADH)
171	♀	69 anos	09/01/2014	Embolia Pulmonar	Neoplasia da Mama

Este ensaio teve como propósito avaliar a adequabilidade da ponderação em difusão e avaliar os valores do ADC em imagens cerebrais *post-mortem* fixadas com *diethylene glycol* álcool e discorrer sobre a representação dos ramos perfurantes provenientes do polígono de Willis e que irrigam o território central da base do crânio: artérias lenticuloestriadas mediais, laterais, a artéria recorrente de Heubner e as artérias talamoperfurantes anteriores, posteriores e as talamogeniculadas, (90) ³ após injeção

³ Os ramos perfurantes são de difícil visualização não obstante a sua importância pois são os principais intervenientes na irrigação de todo o território central da base do crânio. As artérias **Lenticuloestriadas mediais**

de meio de contraste via direta pela carótica comum, após aquisição de imagens 3D por técnica TOF. O protocolo de injeção em dois dos crânios foi de 10 ml de solução contendo 279,32 mg de ácido gadotérico, correspondendo a 377 mg/ml de gadoterato de meglumina (91) e, nos outros dois crânios, uma solução de 10 ml com 529 mg de gadobenato de dimeglumina equivalente a 344 mg/ml de ácido gadobénico. (92)

O protocolo de cateterização utilizou cânulas em cloreto de polivinil (PVC), transparentes, com 3 mm de diâmetro. A cateterização seguiu a seguinte sequência: 1 - carótica comum direita, 2 - carótica comum esquerda, 3 - jugular interna direita e 4 - jugular interna esquerda, estas últimas para drenagem do sistema. (Figura 17)

Antes da administração intra-vascular do contraste lavou-se o sistema com uma solução de 2000 unidades (UI/ml) de heparina diluída em 200 ml de soro fisiológico para desobstrução do lúmen dos vasos e/ou lise de coágulos. Este procedimento teve ainda como finalidade eliminar o *diethylene glycol* álcool residual do sistema vascular. Em seguida foi administrado, lentamente, o contraste via carótidas internas tendo-se, com o auxílio de seda cirúrgica “3-0”, clampado os restantes vasos, para impedir o escoamento do contraste para o exterior. (Figuras 18 e 19)

têm origem no segmento A1 da Artéria Cerebral Anterior (ACA), a artéria **Recorrente de Heubner**, com origem na Artéria Comunicante Anterior ou nos segmentos A1 ou A2 da ACA, irriga a parte anterior do Núcleo Caudado, o terço anterior do Putámen, parte do *Globus Pallidus* e o braço anterior da Cápsula Interna. Os ramos hipotalâmicos irrigam o Infundíbulo, o Quiasma óptico, a área Sub-calosa e área Pré-óptica do hipotálamo. As artérias **Talamoperfurantes anteriores** nascem das Artérias Comunicantes Posteriores e as **Talamogeniculadas e Talamoperfurantes posteriores** podem nascer da Artéria Basilar ou das Artérias Comunicantes Posteriores. As artérias **Lenticuloestriadas laterais** têm origem no segmento M1 da Artéria Cerebral Média e irrigam o Núcleo Caudado (médio e posterior), a parte lateral do Putámen e a Cápsula Externa. A Artéria **Coroideia Anterior** com ponto de partida na artéria Carótida Interna é a principal fonte de irrigação da Cápsula Interna. (90)

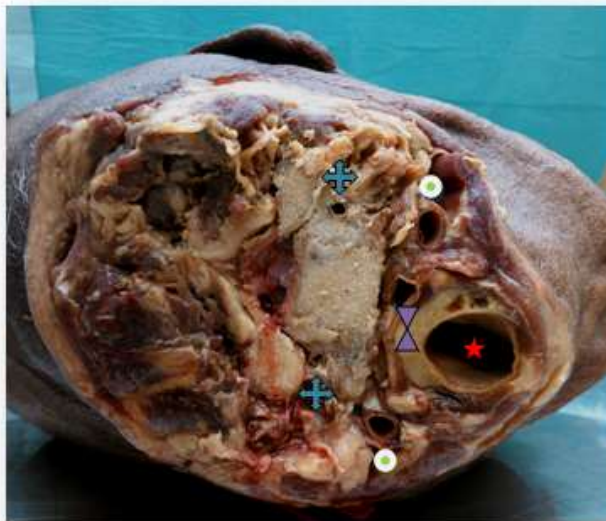


Figura 17 - Imagem do crânio nº. 152 com visualização da emergência das artérias vertebrais nos canais transversários. Observam-se também a laringe, o esôfago e as duas veias jugulares. (Fonte: Autor)

Em seguida foi administrada a solução sobrando nos restantes vasos que possuíam acessos canulares para repleção efetiva de todo o sistema vascular.



Figura 18 - Foto de um dos crânios em abordagem infero-superior após cateterização de 4 vasos. (Fonte: Autor)

Imediatamente antes da aquisição das imagens de protocolo de Angio-RM foi administrado mais 10 ml de contraste, pela mesma via, sob pressão e com fluxo

elevado (5ml/s). Foram obtidas imagens com uma bobina de transmissão com 12 canais recetores, específica para estudos de crânio. As sequências utilizadas foram do tipo 2D e 3D, com técnicas SE, GE e EPI nas variantes TOF, IR e Fast com e sem saturação do LCR, ou supressão do *background*.



Figura 19 - Foto de um dos crânios em abordagem infero-superior após clampagem dos vasos periféricos. (Fonte: Autor)

As matrizes de aquisição foram de 320x253 e as de resolução variaram de 320x320 até 512x384. O tamanho máximo do *pixel* foi de 0,488 μm , as espessuras de corte variaram entre 3 e 6 mm e o espaço *inter-slice* entre 2,19 e 6,75 mm, as percentagens de aquisição da amostra variaram de 80-96% e a interpretação fotométrica das imagens da tratografia foi feita em Monocromo e posterior codificação em RGB. Os FOV interessaram dimensões de 187x250mm. Os ângulos de notação do vetor magnetização variaram de 25 a 150°.

As técnicas aplicadas foram com e sem aplicação do protocolo para estudo do sangue. Apenas algumas utilizaram tempos de inversão. As sequências para estudo vascular não foram sujeitas a comboio de ecos (ETL) e as sequências em TSE tiveram um máximo de 24 ecos por cada TR.

Foi adquirida a difusão com 6 e 12 direções ortogonais. As imagens foram processadas num sistema *Syngo MR™* versão B19 e foram obtidas imagens das fibras da SB.

A representação da anatomia está conservada nas sequências de avaliação morfológica. (Figuras 20 e 21)

As imagens das figuras 22 e 23 mostram o contraste intra-vascular com visualização do polígono de Willis e o seio reto, o seio sagital superior, as veias cerebrais internas e a veia cerebral média profunda donde derivam as veias talâmico-estriadas.

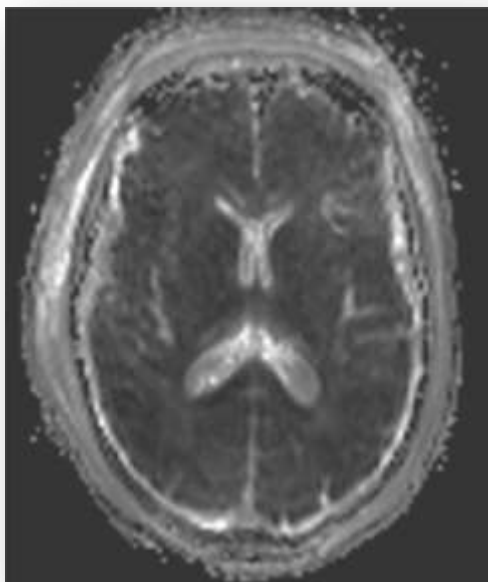


Figura 20 - Imagem do caso 155 *pm*, em plano axial utilizada para quantificação do ADC nas regiões FC e talâmica. (TR 3200ms; TE 90ms; N°. de aquisições-1; FA - 90°; espessura de corte 5mm; Mx de Resolução 128x128; intervalo entre cortes 6,75 mm e fator *b* - de *b0* a *b1000*). (Fonte: Autor)

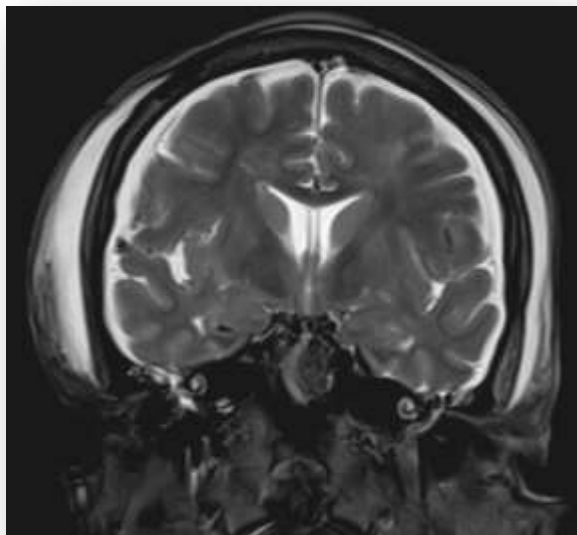


Figura 21 - Imagem do caso 152 *pm* em plano coronal e ponderação T2w para avaliação da morfoestrutura. (TR 5430ms; TE 100ms; N^o. de aquisições-3; FA - 150^o; espessura de corte-5mm; Mx de Resolução 320x260; intervalo entre cortes 6,75 mm). (Fonte: Autor)

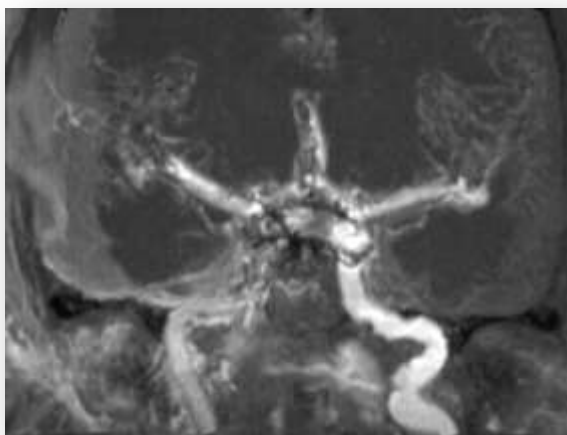


Figura 22 - Reformatação multiplanar coronal em MIP de espessura fina de uma sequência para angio RM do polígono de Willis. (Fonte: Autor)

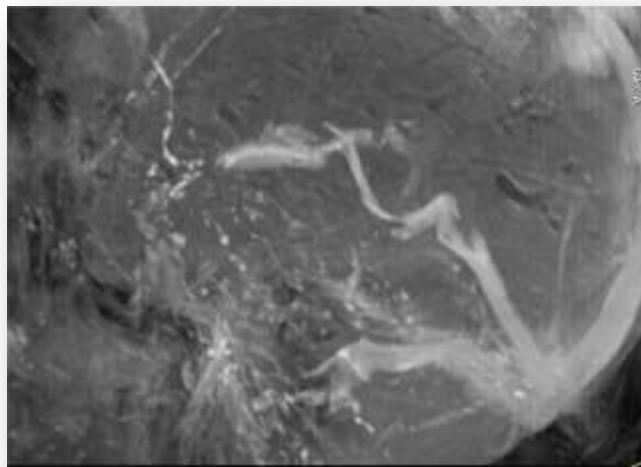


Figura 23 - Reformatação multiplanar sagital em MIP de espessura fina de uma sequência em angio RM para sangue venoso. (Fonte: Autor)

Observaram-se na reconstrução por DTI (Difusor Tensor Imaging), as fibras da SB no Corpo Caloso (CC) (vermelhas de associação), do feixe córtico-espinal (azul), córtico-talâmico e fascículo longitudinal superior (amarelo e verde). (Figura 24)

Foi usada aplicação livre TrackVis® disponível em <http://trackvis.org/>.

TrackVis®. É um *software* que permite visualizar e analisar dados de fascículos e tratos da SB a partir da imagem de aquisição em difusão por RM para produzir as imagens de tratografia. O TrackVis® opera sobre uma plataforma compatível com vários sistemas operativos. Usa filtros como métodos de seleção para marcação das trajetórias das fibras, o que permite explorar e localizar feixes específicos.

Vários modos de representação com códigos de cores personalizáveis determinaram a orientação dos escalares.

Quanto às propriedades da imagem os dados de renderização foram trabalhados utilizando uma saturação de 1 unidade com um esquema direcional ou de ângulo helicoidal sem *anti-aliasing* ou sistema de *force render*. Os dados foram processados a partir de um *voxel* de [1,88/1,88/6,75mm] com uma transformação de orientação de Left/Anterior/Superior (LAS) para Left/Posterior/Superior (LPS) e no mapa de cores

as coordenadas X,Y,Z foram convertidas em código RGB com referência ao segmento médio e uma representação volumétrica espacial cúbica.

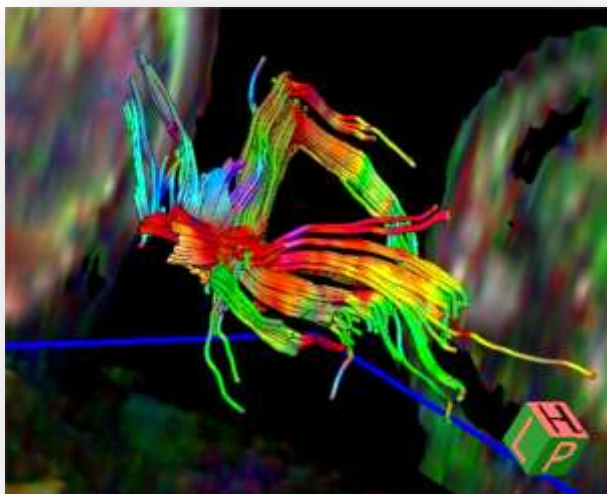


Figura 24 - Representação da porção superior do feixe córtico-espinhal (azul), CC (vermelho), e fascículo longitudinal superior (verde e amarelo) do Caso 155. (Fonte: Autor)

3.2 RESULTADOS DO ESTUDO ANÁTOMO-RADIOLÓGICO

Do primeiro ensaio verificou-se que os tempos de relaxação T1 e T2 do *diethylene glycol* álcool das amostras em recipiente foram respetivamente 221ms e 111ms. A análise das imagens *pmRM* do cérebro mostrou diferenças estatísticas significativas em relação à intensidade de sinal medida nas substâncias branca/cinzenta comparativamente aos cérebros dos vivos. Nas imagens *pm* os valores de CNR foram 106,03u.a. e 918,73u.a. nas sequências T1W e T2W-FLAIR, respetivamente, enquanto nos cérebros vivos os valores de CNR foram de 608,4u.a. e 572,53u.a., respetivamente. Foram encontradas diferenças significativas ($p=0,0061$) para o T1w e ($p=0,023$) para o T2w-FLAIR (teste de U de Mann-Whitney) nos valores de CNR entre os cérebros *post-mortem* e vivos.

Quanto ao segundo ensaio, as estatísticas de imagem mostraram um comprimento máximo por fibra de 77,976mm, e de 78,498mm por segmento. Os restantes valores foram em média para os 4 casos de: Número de fibras [1134 - 21404]; número de *voxels* [4095 - 28830]; volume de tecido cerebral incluído [28524 - 971763 ml].

Verificou-se que as imagens estruturais têm qualidade e são passíveis de avaliação morfológica por observação direta. (Figuras 20 e 21) O soluto de fixação condiciona um decréscimo do valor do ADC pelo que se considera que para efeitos de quantificação deve ser feita uma normalização em relação ao valor do sinal de outras estruturas e ajustados os parâmetros de aquisição. As alterações induzidas na membrana celular podem ser as responsáveis por este efeito. (87)

Verificou-se que os valores de ADC são consideravelmente inferiores aos dos cérebros vivos (oscilando entre $0,11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ na região fronto-calosa direita e $0,074 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ no centro semi-oval direito).

Não foi possível, por técnica TOF ou qualquer outra das técnicas aplicadas, representar as artérias Lenticuloestriadas, Talamoperfurantes ou Talamogeniculadas que irrigam os núcleos basais e as fibras em U. Parece-nos ter a ver com o facto da técnica TOF ser sensível ao fluxo em movimento e neste caso tratar-se de um fluido apenas com repleção dos vasos, não sujeito a fluxos ou gradientes de pressão.

3.3 Expressões Semiológicas e Imagem Estrutural do Cérebro do Idoso

Coexiste alguma discordância quanto à terminologia e definições que caracterizam os vários estádios do cérebro do idoso no que respeita às alterações associadas ao declínio cognitivo. Concorrentemente proliferaram os termos dirigidos à perda de memória associada à idade. Muitos deles incluem senescência benigna, esquecimento, transtorno de memória, demência incipiente, alterações cognitivas subtis, os quais têm vindo a ser progressivamente substituídos por declínio cognitivo ligeiro – *mild cognitive impairment* (MCI). (93)

A demência, mais corretamente considerada uma síndrome clínica de aparecimento insidioso e desenvolvimento progressivo, define-se como um estado que envolve múltiplas alterações cognitivas, suficientes para interferir nas atividades da vida diária do indivíduo, sendo a alteração do estado de memória o sintoma mais frequente. Podem também ser afetados outros domínios tais como o da linguagem, da práxis, da perceção visual e das funções executivas (70) , (93)

Existem várias situações clínicas que envolvem o estado de demência. A mais comum, com uma taxa de prevalência superior a 40% acima dos 85 anos, é a doença de *Alzheimer* (DA), (94), (95) no entanto, muitas vezes coexistem vários tipos de patologia cerebral com envolvimento de quadros demenciais sendo a demência dos corpos de *Lewy*, a doença de Parkinson, a degenerescência frontotemporal, alguns síndromes parkinsonianos atípicos e a demência vascular, as mais conhecidas. (95) Existe vasta evidência que as lesões vasculares e alterações dos vasos sanguíneos causam declínio cognitivo. (94) Dados mais recentes indicam que o declínio cognitivo é comumente associado a pequenas lesões vasculares isquémicas generalizadas (doença multienfartes, síndromes lacunares) com envolvimento predominante da região subcortical e áreas cerebrais funcionalmente importantes. (96), (97)

A idade cerebral condiciona um conjunto de alterações tais como a atrofia e também alterações da SB. (70)

É recomendado o uso de escalas de avaliação para classificar a atrofia global, as alterações da SB e as micro-hemorragias. (98) As áreas focais consideradas na

literatura são a atrofia do lobo temporal medial (LTM), a atrofia do lobo frontal e do parietal posterior, sendo que a atrofia do LTM com o gene Apoe4 positivo poderá representar uma síndrome de pré-senilidade em fase prodrômica. (70)

As evidências na imagem do cérebro do idoso incluem o aumento dos espaços de LCR traduzindo-se por alargamento dos sulcos e dos espaços ventriculares, diminuição da espessura da manta cortical e alterações da SB sub-cortical, podendo coexistir diminuição da mielinização das fibras, aumento dos espaços perivasculares de *Virchow-Robin*, aumento do espaço extracelular e gliose. (2)

Analisar a imagem do LTM por RM e quantificar as suas complexas estruturas – como sejam, o para-hipocampo, o hipocampo e a amígdala – é aceitar um desafio exigente. Reconhece-se importância dos fundamentos de índole neuropatológica, clínica, imagiológica ou mistos e sustentados pela imagem por RM. (99) O hipocampo e as estruturas adjacentes são essenciais na memória e a sua destruição leva à perda de faculdades intelectuais cruciais. Para cumprir estes desideratos, é imprescindível recorrer à anatomia imagiológica onde se cruzam a morfologia, a estrutura e a função de uma região bem definida do neuro-eixo humano. Vê-las e medi-las por RM é pois um primeiro passo para se poder chegar ao risco cognitivo. (99) O défice cognitivo revela-se num *continuum* desde subjetivo ou ligeiro a demencial, anunciando futuras alterações neurodegenerativas que podem ser tratadas. O défice cognitivo subjetivo afeta cerca de 25 a 56% dos indivíduos acima dos 65 anos desenvolvendo-se numa fase pré-clínica que pode aparecer até cerca de 15 anos antes. (100) Num estudo por nós desenvolvido foi levantada a hipótese de existir um aumento exponencial de alterações nas estruturas límbicas e aparecimento de défice cognitivo em relação com a atrofia dessas estruturas nas alterações precoces associadas às doenças neurodegenerativas. (99) Teve como objetivo geral estabelecer, quanto às estruturas do LTM, os padrões de normalidade morfológica e estrutural por grupo etário, através de uma análise quantitativa por RM. Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos etários [40-60[anos e [60-80], no mapa ADC medido na substância branca temporo-polar nos hemisférios esquerdo e direito e no tálamo (99).

No que respeita ao CC, estudado por Anisotropia Fracional (AF) foi encontrada elevada desproporção da integridade, entre as fibras do rostro e joelho comparativamente às do esplénio, quando avaliadas em grupos de idosos. (101)

A maioria das alterações associadas ao fenómeno do envelhecimento cerebral é subjacente aos fatores de risco vascular. (102)

3.4 Envelhecimento Cerebral e Cérebro do Idoso Normal

O cérebro do idoso [65 - 85] anos pode ser classificado em normal ou patológico. (2), (70) A designação - *Usual Brain Aging* ou Envelhecimento Cerebral Normal - refere-se ao espectro dos resultados dos exames de neuroimagem estabelecidos pelo Estudo de Imagem de Roterdão (Rotterdam Scan Study - RSS). (2)

O estudo de Roterdão é uma investigação do tipo longitudinal iniciada em 1990 que avalia as alterações cerebrais ao longo da idade, particularmente as associadas à instalação de demência. Os participantes são avaliados a partir dos 45 anos de idade e inclui os exames de neuroimagem por TC e RM aplicados a cada 4 anos.

Dentro da classificação do “Envelhecimento Cerebral Normal” (Usual Brain Aging) define-se o conceito de “Envelhecimento Cerebral bem-sucedido” (Successful Brain Aging) no qual os estudos de imagem não revelam alterações do volume cerebral, sinais de doença microvascular tais como HSB, lipohialinólise, enfartes lacunares silenciosos ou micro-hemorragias. (2)

As alterações que se podem evidenciar sem que haja necessariamente uma correlação com a clínica são os parâmetros de imagem do estudo de Roterdão para o cérebro do idoso: a fraca-a-moderada perda de volume cerebral; um aumento dos espaços perivasculares de *Virchow-Robin*, sobretudo na zona dos núcleos da base, comissura anterior e centros semiovais; atrofia do hipocampo; ectasia do sistema ventricular e dos sulcos corticais; diminuição da espessura do corpo caloso; micro-lesões puntiformes ou precocemente confluentes da SB; enfartes lacunares e um aumento da concentração de ferro na substância cinzenta (SC) basal. (70)

As áreas cerebrais mais frequentemente envolvidas neste processo são a região pré-frontal, o hipocampo e o lobo temporal medial, sendo os homens mais vulneráveis a este fenómeno do que as mulheres (103), apesar de nas mulheres a prevalência da demência se mostrar mais acentuada do que nos homens (2), (70), (104) bem como as alterações da SB. (6) Há, no entanto, muitos estudos que incidem sobre a avaliação regional do decréscimo da SC cerebral os quais indicam o lobo frontal como o mais afetado pelos efeitos da idade e as regiões dorso-laterais e orbitárias, as mais afetadas nos estudos da degradação do volume da SB por década nos indivíduos mais idosos. (101)

3.4.1 Alterações Morfométricas do Cérebro

As alterações macroestruturais associadas à idade são caracterizadas pelas alterações volumétricas cerebrais de perda, expansão ou deformação do encéfalo. (93), (105), (106) As alterações manifestadas por Ressonância Magnética abrangem um vasto leque de designações que podem variar desde o aumento do conteúdo hídrico até às lesões desmielinizantes com perda axonal. (105)

Nos estudos de alterações morfométricas cerebrais, o método de imagem mais amplamente utilizado é a RM do crânio. (107) As alterações endereçadas ao aumento da idade estão descritas em vários estudos de Neuroimagem, de que são exemplo os referidos por Kochunov P. *et al.* (2005). Estes estudos revelaram alterações morfológicas devidas à senescência tal como alterações de volume, diminuição de frações do parênquima cerebral e dilatação do sistema ventricular. (103), (107)

Do mesmo modo, os estudos *in-vivo* ou *post-mortem* que utilizam métodos de avaliação manual, automática ou semi-automática têm mostrado um decréscimo no volume das SB e SC relacionado com o aumento da idade e, simultaneamente, um aumento do volume do sistema de LCR. (70), (103), (108)

A literatura é consistente em afirmar que a SB inicia o processo de degeneração mais tardiamente do que SC e que esta última sofre uma degradação mais abrupta. O

volume medido no intervalo dos 30-90 anos observa uma redução de 26% na SB para uma redução de 14% na SC. (101)

Apesar da imagem por RM ter capacidade para representar vários sinais cerebrais que auxiliam a definir as alterações associadas ao envelhecimento cerebral, tais como cornos ventriculares arredondados, valas sylvicas expandidas, adelgaçamento do CC e deslocamento ascendente do lobo parietal superior, estes sinais não são universalmente presentes ou específicos desta entidade clínica.

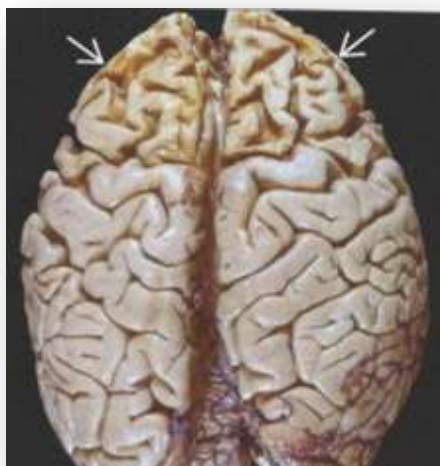


Figura 25 - Peça de autópsia mostrando degeneração cerebral com atrofia frontal. Aparência normal dos lobos parietais e occipital. (Fonte Osborn, A. 2013). **(2)**

Por esse motivo torna-se necessário o emprego de métodos bi ou tridimensionais de mensuração para determinar a atrofia cerebral no idoso normal e a consequente expansão do sistema ventricular. (109)

A atrofia cerebral global é uma característica comum a várias doenças que afetam o cérebro. Diz-se que o cérebro “encolheu”. (Figura 25) A atrofia descreve uma perda neuronal e quebra de ligações entre os neurónios e pode estar associada com sintomas tais como demência, convulsões e alguns tipos de afasia. (110) As aplicações em investigação nesta área têm incidido amplamente em estudos morfométricos cerebrais para predição da atrofia. (99)

As diferenças no volume regional do cérebro relacionadas com a idade e a integridade da SB têm influência sobre o desempenho cognitivo. (111) Um melhor desempenho das tarefas executivas está associado com maior volume do córtex pré-frontal. (111) O recurso a índices quantitativos padronizados para a idade pode ajudar a diferenciar a atrofia cerebral patológica daquela que resulta do processo de envelhecimento normal. (112)

As consequências de um envelhecimento cerebral normal podem sobrepor-se com os achados da demência na imagem por RM. Surge frequentemente algum grau de atrofia da SB associado à proeminência dos espaços perivasculares (Virchow-Robin) e alargamento dos sulcos. A correlação da imagem com a idade e a clínica são importantes na determinação e classificação pois enquanto um grau 2 pode ser considerado normal acima de 65 anos, para uma idade inferior, esse *score* já é discutível. (70)

Variações dos valores normais do ângulo caloso podem também traduzir atrofia cerebral. Neste contexto o valor do ângulo caloso constitui um indicador importante de envelhecimento cerebral. (113)

As medidas dos ventrículos cerebrais obtidas pelos diferentes autores revelaram que a expansão do sistema ventricular aumenta a uma taxa anual média de 2,9%, porém, este valor pode ser potenciado em grupos etários mais avançados. Nos estudos de populações mais envelhecidas, com idade média acima de 70 anos, a taxa média anual de expansão foi de 4,25%. O volume total do parênquima cerebral apresenta um índice global semelhante ao do volume ventricular, no entanto esta relação, tem um comportamento diferente quando estão em causa alterações associadas com a idade. (111)

O aumento do volume ventricular pode, em muitos casos, surgir associado apenas a atrofia cerebral ou a Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN) resultante de síndrome demencial em indivíduos idosos considerados normais sem que exista elevada pressão do LCR. (113), (114)

Sem que os achados sejam específicos da HPN, a atrofia global, o alargamento sulcal e a expansão do sistema ventricular podem ser avaliados por sinais idênticos aos da expansão ventricular associada ao envelhecimento. (109) O diagnóstico de provável HPN idiopática em indivíduos dementes deve ser baseado na história clínica, imagiologia cerebral, achados físicos e critérios fisiológicos.

Os aspetos a valorizar na HPN são: um aparecimento insidioso dos sintomas; início depois dos 40 anos, sem eventos antecedentes, com durabilidade de, pelo menos, 4 meses, desenvolvimento progressivo e outras circunstâncias médico-psiquiátricas. (113)

No que respeita aos métodos de imagem, a RM pode trazer benefícios na determinação dos valores objetivos do aumento de volume do sistema ventricular tal como o índice de Evan (109), (114), índice de Gado, (115) ou os índices propostos por Chatzidakis (114). Pode inclusive determinar quantitativamente os volumes segmentados das estruturas cerebrais e do córtex com individualização dos sulcos e giros. São, no entanto, feitas críticas aos estudos obtidos com diferentes modelos de pesquisa em populações distintas e que utilizam algoritmos de segmentação diferentes, o que dificulta a comparabilidade e estabelecimento de valores de referência. (101) Entenda-se segmentação como os meios, por RM, que permitem especificar o tipo de tecido para cada *pixel* ou *voxel* num conjunto 2D ou 3D de dados, com base na informação disponível a partir das imagens e conhecimento neuroanatômico prévio do cérebro, frequentemente com base em atlas virtuais. (116)

3.4.2 Depósito de Ferro na Substância Cinzenta Basal e Envelhecimento

A etimologia do termo hemoglobina deriva da palavra "heme", que significa ferro, e "globina" que reflete a sua forma globular. A molécula de hemoglobina é um conjunto de quatro subunidades proteicas, cada uma com um átomo de ferro. Existe em duas formas: a oxihemoglobina e a desoxihemoglobina que têm diferentes propriedades magnéticas. A forma "oxi" está no estado ferroso.

Quando o oxigênio se liga ao ferro não existe nenhum elétron livre desemparelhado devido à ligação covalente (Fe^{2+}) tornando o sangue “heme” em oxihemoglobina diamagnética comportando-se tal como a água no estado puro, e por isso, com baixo efeito sobre os tempos de relaxação.

Quando o oxigênio se dissocia do átomo de ferro transforma-se em desoxihemoglobina. Neste estado o ferro tem 4 elétrons desemparelhados. Neste caso um vaso sanguíneo, por exemplo, comporta-se como uma pequena barra magnética de natureza paramagnética que, devido às suas propriedades, induz um campo magnético interno local alterando o campo magnético principal quando colocado na sua presença. (117) (Figura 26)

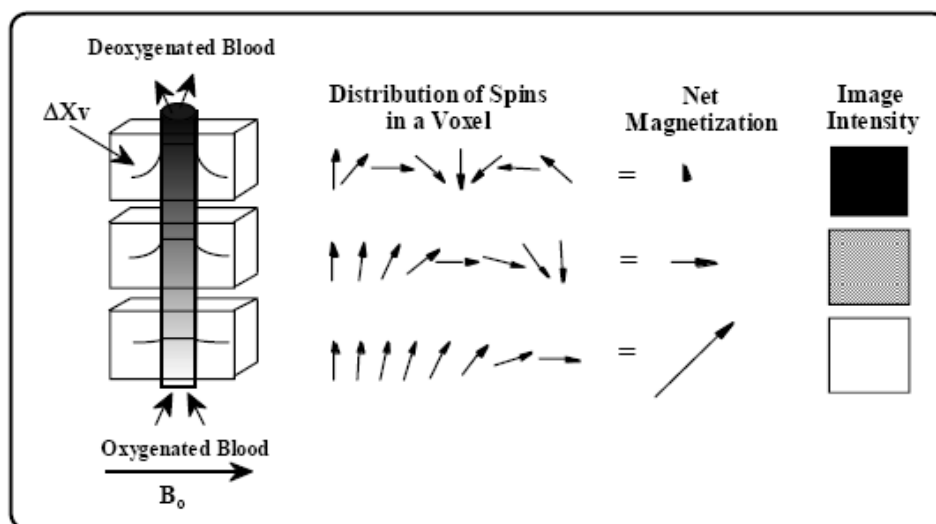


Figura 26 - Esquema da passagem do sangue de oxi para desoxihemoglobina e o correspondente efeito sobre a fase dos spins. (Fonte: Shetty, N. *et al.* 2006) (117)

O ferro ($_{26}\text{F}$) é essencial em várias funções celulares. Participa no transporte de oxigênio (O_2) aos tecidos e órgãos, na síntese de Adenosina Trifosfato (ATP) e do Ácido Desoxirribonucleico (ADN), em reações redox e integra a estrutura molecular de várias proteínas e enzimas. (118)

Nos mamíferos é utilizado na síntese da hemoglobina (Hg), nos eritroblastos, na mioglobina muscular e nos citocromos mitocondriais e hepáticos. Um indivíduo adulto

tem no seu organismo cerca de 4 a 5g de ferro (^{26}Fe) sendo que 2,5g são na forma de Hg. (118)

A proteína ferritina fixa o ferro armazenando-o nos gânglios basais em concentrações superiores comparativamente a outras estruturas. Uma excessiva acumulação de ferro nestas estruturas tem sido associada com as neuroferritinopatias e por sua vez com várias doenças neurodegenerativas ou a diferentes tipos de ataxia, lesão axonal difusa e esclerose múltipla. (119)

As características clínicas das neuroferritinopatias são o aparecimento, na idade adulta, de sintomas motores extrapiramidais tais como distonia, corea, coreoatosis, síndromes parkinsonianas, e tremor. Alguns doentes podem apresentar também ataxia cerebelar, declínio cognitivo, e sinais piramidais. (120)

As concentrações com que se apresenta são variáveis consoante as estruturas cerebrais. Existem valores de concentração relevantes e mensuráveis tanto na SB como na SC, nomeadamente nos núcleos da base.

Os núcleos da base são estruturas cerebrais pares, formadas por substância cinzenta, que se encontram no parênquima cerebral profundo, rodeados por SB em cada um dos hemisférios cerebrais. São geralmente afetados se atingidos por substâncias tóxicas e alterações metabólicas. Podem sofrer neurodegenerescências, as quais estão associadas à acumulação excessiva de ferro (^{26}Fe), ou outros elementos metálicos como por exemplo o cobre (^{29}Cu) ou o zinco (^{30}Zn). (121)

Os núcleos da SC, ou gânglios basais, são os Tálamos e os Núcleos Sub-talâmicos, que são estruturas situadas na base do prosencéfalo. Nos núcleos da base encontra-se ainda a Substância *Nigra* (SN), o Núcleo *Rubio* (NR), o Núcleo Lenticular [*Putamen* (PUT) e *Globus Pallidus* (GP)] e o Núcleo Caudado (NC). (121)

A Substância *Nigra* apresenta-se côncava no sentido pósterio-medial em planos axiais, e com uma concavidade pósterio-inferior em planos sagitais. A sua porção superior estende-se até ao diencéfalo e a sua porção inferior até à protuberância. Possui uma coloração típica dos pigmentos melânicos (122), (121) e é subdividida numa porção compacta (*pars compacta*), formada predominantemente por pigmentos negros da

melanina, e numa parte reticular (*pars reticulata*), rica em ferro (^{26}Fe), com coloração avermelhada. (123) No estudo por RM a Substância *Nigra* pode ser identificada, num corte axial em ponderação T2, ao nível do mesencéfalo superior, como uma área de hiposinal do mesencéfalo (*pars reticulata*), e uma área com hipersinal entre este e o Núcleo *Rubio* - a *pars compacta*. (124)

Independente da sequência de pulso utilizada na RM, o Núcleo Caudado e o *Putamen* apresentam-se como estruturas isointensas, o *Globus Pallidus* possui hiposinal relativamente ao *Putamen*, característica atribuível à deposição progressiva de ferro (^{26}Fe) com o aumento da idade. (124)

O Tálamo é uma estrutura central. Simétrico, localiza-se de cada lado do terceiro ventrículo, e situa-se entre o hemisfério cerebral e o mesencéfalo. (124)

O suprimento sanguíneo dos núcleos da base é feito pelas ramificações lenticuloestriadas médias e laterais da artéria cerebral média e no tálamo especificamente, a irrigação sanguínea vem da artéria cerebral posterior e das artérias perfurantes.

O ferro (^{26}Fe) apresenta um papel essencial na regulação de muitos processos neurobiológicos, tais como: o transporte de oxigénio, a transferência de eletrões, a síntese de neurotransmissores ou a formação da mielina. (125), (119), (126)

No sistema gastroduodenal o ($^{26}\text{Fe}^{3+}$) oxidado é reduzido a ($^{26}\text{Fe}^{2+}$) e é sob esta forma que lhe é possível, através do epitélio intestinal, atingir a corrente sanguínea onde, por processos oxidativos, reverte à forma ($^{26}\text{Fe}^{3+}$). Desta forma pode ligar-se à transferrina para poder ser levado às várias partes do corpo. Porém, nesta forma não consegue transpor a Barreira Hemáto-Encefálica (BHE) sendo por isso necessária a existência de transportadores, mediadores e recetores específicos. No cérebro a forma mais estável de ferro (^{26}Fe) é ligado à ferritina que o armazena e liberta de forma controlada. (125), (127) Uma quebra na proteína protetora da ferritina pode originar processos reativos nocivos com moléculas vizinhas ou uma sobrecarga de ferro (^{26}Fe) livre que desencadeia a propagação de radicais livres e dá origem ao *stress* oxidativo.

No cérebro, o ferro (^{26}Fe) desempenha um papel importante no metabolismo normal atuando como um co-factor para enzimas envolvidas na síntese dos neurotransmissores atuando como um facilitador no transporte dos eletrões no processo do metabolismo celular aeróbico graças ao seu papel na produção do ATP. Porém, quando não regulado, reage com o oxigénio resultando na produção de substâncias neurotóxicas e radicais livres responsáveis pela lipoperoxidação e produzem-se também radicais hidróxilo por meio da reação de Fenton, ou peróxinitritos, com consequente apoptose dos neurónios. (119), (128)

O aumento dos níveis de ferro tem sido associado a uma disfunção cognitiva e motora no individuo idoso. (129) Com efeito, referido por vários estudos, verificou-se haver um aumento linear da concentração média de ferro (^{26}Fe) e dos níveis de ferritina em regiões específicas do cérebro com o aumento da idade, a qual pode resultar em alterações da vascularização observadas no processo de envelhecimento e nas patologias neurodegenerativas. (130) Essas regiões são predominantemente o córtex frontal, Núcleo Caudado, *Putamen*, Substância *Nigra* e *Globus Pallidus*. Embora os estudos demonstrem um aumento na Substância *Nigra* e no *Locus coeruleus*, alguns autores defendem que a concentração média de ferro (^{26}Fe) é reduzida e mantém-se quase inalterável ao longo da vida. (126), (130)

No processo de envelhecimento cerebral, o ferro (^{26}Fe) é parcialmente convertido em hemossiderina e outros derivados oxi-hidróxidos de ferro (^{26}Fe), que são altamente reativos. Para além da idade, o género também apresenta um papel significativo nas variações da concentração de ferro. (131), (132) Considera-se que a maior taxa de esperança média de vida no género feminino (♀) relativamente ao masculino (♂) pode ser atribuível, entre outros fatores, ao mais curto período de armazenamento de ferro (^{26}Fe) no organismo, devido ao sangue perdido no parto e na menorreia.

Considera-se atualmente que a RM é o método de eleição para a avaliação e quantificação dos núcleos da base, principalmente no diagnóstico das neuroferritinopatias. (121)

O sinal de imagem em RM origina-se a partir da transferência de energia dos prótons, pela perda de coerência de fase durante as interações entre spins, para voltarem ao estado de menor energia, ou ainda devido às inhomogeneidades do campo magnético estando estas últimas relacionadas com a estrutura molecular da substância em estudo e na dependência da intensidade do campo magnético B_0 . (133)

As inhomogeneidades do campo magnético são principalmente criadas pelas interações que determinados materiais têm na sua composição, sendo uma dessas substâncias o ferro (^{26}Fe). A presença de ferro (^{26}Fe) vai aumentar as inhomogeneidades no campo magnético, resultando numa perda de sinal T2, principalmente nos locais onde se verifica uma concentração elevada desta substância. (134) Esta perda de sinal traduz-se num hiposinal na imagem (134), (135) que não é diretamente correlacionável com a concentração média de ferro (^{26}Fe). (134), (135), (136)

Por RM o ferro pode ser quantificado através do rácio de relaxação transversal (R2), sendo $R2=1/T2$, em que R2 é o valor com que o sinal decai resultante dos sucessivos tempos de eco, e T2 o tempo de decaimento. (137) O aumento da concentração de ferro está associado a um aumento de R2 pois o tempo de decaimento, devido às inhomogeneidades, diminui. (138), (139) Pode-se ainda extrapolar o valor $R2^*$ ($R2^*=1/T2^*$), mais sensível às inhomogeneidades do campo, permitindo uma correlação mais precisa do que com R2. Existe ainda a técnica *Field-Dependent-Rate-Increase* (FDRI) (140), que explora a variação dos valores de R2 ou $R2^*$ adquiridos através de dois equipamentos de RM com intensidades de campo diferentes, o que torna o método demorado e com elevada margem de erro para além de ser mais sensível ao ruído quântico de imagem.

Partindo do mesmo conceito a *Susceptibility Weighted Imaging* (SWI) é uma técnica que recorre à perda de sinal e às informações de fase e magnitude para produzir informação anatómica e fisiológica. Utiliza as imagens de magnitude da sequência gradiente de eco (GE) convencional ponderada em T2*. Esta técnica é baseada em imagens 3D de alta resolução com compensação de velocidade, onde a aquisição 3D

vai permitir a aquisição de cortes finos para equilibrar a perda de sinal devido as inhomogeneidades do campo magnético. (128), (133), (141)

As imagens de magnitude traduzem-se na apresentação convencional da imagem por RM e as imagens de fase filtradas são obtidas pela aplicação dum filtro passa alto, que retém as baixas frequências (133), (142). A aplicação do filtro permite realçar as estruturas com base nas diferentes suscetibilidades magnéticas. Mesmo as imagens com bom contraste tecidual podem ser influenciadas pela fase intra-tecidual e pela fase extra-tecidual o que dificulta a diferenciação anatómica de estruturas com suscetibilidade magnética semelhante. Para superar esta limitação é adicionada às imagens de magnitude uma *phase mask* que faz sobressair o contraste das imagens de magnitude originais pela supressão dos *pixels* com determinados valores de fase, criando assim uma imagem SWI. (133), (142)

A técnica SWI permite potenciar o contraste em RM, e explora a suscetibilidade magnética relativamente às diferenças entre os tecidos biológicos e os biomarcadores endógenos tal como os tecidos ricos em ferro (^{26}Fe) ou em cálcio. (133), (143), (144)

O ferro (^{26}Fe) é uma substância paramagnética que aumenta o campo magnético local quando sujeita a um campo magnético externo, alterando o valor da fase. Para determinado TE, quanto maior a concentração do ferro, maior será a diferença de fase em relação a zero. (144), (145)

Esta técnica pode ser realizada em equipamentos de [1,5T] (maior número de equipamentos disponíveis), tendo apenas como desvantagem a relativamente longa duração do exame ($\pm 30'$). A técnica SWI apresenta-se como muito sensível para estimar a concentração média de ferro (^{26}Fe). (145)

Usando as potencialidades da RM e especificamente da técnica SWI, que tem sido amplamente usada para a quantificação da concentração média de ferro (^{26}Fe), avaliámos a adequação da RM através da técnica SWI para estimar a concentração média de ferro (^{26}Fe) nos núcleos da base segundo a idade, o género e a lateralidade dos hemisférios cerebrais.

Conceitos mais detalhados desta técnica encontram-se descritos na secção 4.4.

3.5 Substância Branca: Considerações Anátomo-morfológicas

A substância branca contém predominantemente fibras nervosas - os axónios - células gliais e estruturas vasculares. A mielina, um tecido rico em lípidos, é produzida pelos oligodendrócitos que a mantêm e regenera quando, em situações normais, é destruída pela função metabólica. Porém, essa regeneração ou remielinização nem sempre é completa. A mielina promove a condução dos potenciais de ação, a sua velocidade e eficiência. A desmielinização condiciona a destruição dos axónios e compromete o processo de condução nervosa, dando lugar ao aumento de células gliais por um processo designado por gliose. Em processos mais severos pode, ao contrário, originar redução do número de células gliais, cavitação e enfarte. (6), (146)

A SB do Sistema Nervoso Central (SNC) apresenta-se morfológicamente sob a forma de sistemas de fibras que se organizam em fascículos ou radiações, feixes ou tratos. São filamentos de tecido nervoso com bainha de mielina no seu revestimento celular e nos axónios. Interconecta as regiões corticais entre si e as regiões corticais com as sub-corticais constituindo-se em redes. Estas redes formam os circuitos neurais ligando as áreas corticais com as estruturas sub-corticais e subsidiam as funções sensoriais, motoras, intelectuais e das emoções. (68), (69), (122)

A morfometria da SB, embora não exatamente quantificada, representa mais de metade do volume cerebral. (68), (69)

O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, nomeadamente por RM permitiu um maior conhecimento e identificação das fibras da SB *in vivo*, apresentando, limitações inerentes às técnicas de aquisição e processamento. (6) A imagem estrutural proporcionada pela RM continua, contudo, a ocupar a posição central na prática clínica, na maioria dos países. (70)

O CC foi pela primeira vez descrito por Galeno cerca de 130 AC. Informações relevantes sobre esta estrutura foram descritas pelos anatomistas e investigadores da Renascença mas foi no séc. XIX que se obtiveram as classificações tal como hoje as conhecemos em fibras de associação, projeção e comissurais.

Considerando o seu trajeto e conexões, a literatura difere ligeiramente quanto à classificação anatômica da SB. Assumindo-se a classificação mais recente de Pina JA (2009) distinguem-se 2 tipos de fibras: as de associação e as de passagem que por sua vez se organizam em 4 sistemas: fibras de passagem; fibras de associação intra-hemisférica; fibras de associação comissurais (inter-hemisféricas e diencefálicas) e as fibras de tipo misto. (122)

A sistematização dos métodos de dissecação *post-mortem* e as técnicas de coloração utilizadas a partir do final do séc. XIX permitiram desenvolver o conhecimento da anatomia da SB e reconhecer algumas interrupções dessas redes, podendo ser associadas a variadas síndromes por desconexão previamente conhecidas.

Interessam-nos as fibras de associação comissurais inter-hemisféricas e as comissurais diencefálicas, sendo que as primeiras incluem o corpo caloso, o maior feixe de substância branca cerebral, situado no fundo da fenda inter-hemisférica para conectar as áreas neo-corticais dos dois hemisférios cerebrais.

Tanto anatomicamente como por representação de imagem, o CC não tem uma boa individualização com o centro semioval de *Vieussens*. Em corte transversal observa-se o rafe central delimitado pelas estrias longitudinais medianas de *Lancisi*. Por fora observamos as estrias longitudinais laterais. Em abordagem lateral o CC divide-se em rostro, no bico, desenrolando a sua convexidade superior e anterior numa zona designada por joelho. Prossegue pela zona mais volumosa - o tronco - para terminar no esplénio.

As radiações do CC unem pontos do isocórtex ou neocórtex podendo ou não existir simetria entre elas. (68), (122) O rostro conecta regiões frontais, mediais e orbitárias; o joelho conecta os lobos frontais - regiões pré-frontais e dorso-laterais adiante e mais posteriormente regiões pré-motoras. A porção mais anterior do tronco conecta regiões frontais pré-centrais. (147) Dada a sua espessura divide-se em fibras superiores, médias e inferiores. Apenas as fibras superiores conectam regiões que envolvem os lobos frontais. Atingem as porções posterior e face medial do lobo frontal, as porções posteriores dos lobos temporal e parietal e face medial do lobo

parietal. As mais anteriores terminam periféricamente no giro cingulado. As fibras do rostro e joelho formam uma concavidade anterior no sentido transversal para moldar o *forceps* menor ou frontal. (68), (122), (70), (147)

As lesões da SB resultam frequentemente em síndromes neuro-comportamentais, fenómenos neuro-psiquiátricos e demência. (69), (6)

Vários estudos têm demonstrado a relação das alterações da SB fronto-calosa com as funções cognitivas e executivas. Estudos efetuados, por difusão anisotrópica, nas vias de conexão fronto-calosas observaram uma diminuição dos valores da AF nas fibras do córtex Pré-frontal Dorso-Lateral (CPFDL) e do Córtex Órbita Frontal (COF) em doentes com síndrome obsessivo-compulsivo. (148) Num caso de leucoencefalopatia interessando a região frontal e joelho do CC observou-se um declínio cognitivo acentuado num intervalo de 3 meses. (149)

3.5.1 Alterações Estruturais da Substância Branca no Cérebro do Idoso Normal

As alterações da SB no idoso têm sido motivo de discussão nos últimos 25 anos mas o debate apenas se encontra parcialmente concluído, isto porque não é simples, no cérebro dum idoso, estabelecer uma clara distinção entre o que são as alterações da SB normal relacionadas com a idade e as alterações induzidas por patologia, uma vez que podem estar presentes em simultâneo e sobreporem-se as duas situações. (6)

Segundo a literatura, a prevalência na população idosa, varia entre 10 e 100%. Este elevado intervalo de variação é atribuído às diferentes populações em estudo e diferentes escalas de classificação visual, as quais têm baixa concordância entre si. Também é notória a ambiguidade de designações o que não favorece a definição de critérios patognomónicos para esta entidade clínica, pelo que em 2000 a *European Task Force on Age-related White Matter Changes* considerou estas alterações como estando associadas à idade avançada e designou-as por Alterações da Substância Branca Relacionadas com a Idade (ASBRI) ou *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC). (6), (150)

Habitualmente consideram-se alterações patológicas quando se atinge um patamar que envolve sintomatologia, tal como perda das funções executivas e cognitivas.

As alterações da SB induzem alterações da memória e da velocidade de processamento de informação em associação com síndrome des-executivo. (151), (150)

O declínio cognitivo ou perda de memória após AVC constituem disso exemplo, porém, podem existir casos sintomáticos de lesões subcorticais, de causa microvascular, modulados pela presença de outros processos fisiopatológicos. (105) As não associadas a qualquer processo patológico, e unicamente atribuíveis à idade, são consideradas não-específicas, de significado clínico incerto, apenas com significado Imagiológico. (6)

A RM tem elevada sensibilidade para demonstrar as hiperintensidades da SB cerebral, apresentá-las com elevado detalhe (6) e permite quantificá-las na perspetiva funcional, bioquímica e morfológica. Diferenciam-se as alterações em macro e microestruturais. (105), (106)

Um estudo prospetivo efetuado por Resnick e colaboradores, demonstrou que a perda da SB está associada à variação da idade, enquanto a da substância cinzenta envolve associações com situações clínicas específicas. (105) As investigações que abordaram esta temática aplicam diferentes métodos para a determinação de volumes. A maior parte desses estudos concluem sobre a existência de diminuição do volume da SB em relação ao volume intracraniano e que até ao limiar dos 44-50 anos o volume se mantém estável com decaimento progressivo a partir daí. As alterações volumétricas são mais frequentes no homem do que na mulher provavelmente devido à prevalência de fatores de risco vasculares. (105) Porém as alterações da SB são mais frequentes na mulher. Segundo os autores estas alterações podem afetar o volume total intracraniano, o lobo frontal, o hipocampo ou condicionar contração do esplénio do corpo caloso. (105)

A progressão das HSB detetadas na RM prediz o declínio cognitivo por disrupção dos tratos da SB relacionados com desconexão cortical. Estas estão entre os achados

imagiológicos como os mais importantes na doença isquêmica de pequenos vasos. (152)

Os estudos das alterações microestruturais da SB são mais recentes e, segundo estes, encontram-se fortemente associadas com a medida da disrupção dos tratos da SB avaliados pela AF. As alterações microestruturais da SB por RM são mais marcadas na região frontal e no CC (105) e relativamente estáveis no tronco cerebral e no sistema cerebelar infratentorial. A dependência dos parâmetros de difusão associada à idade é equivalente tanto no homem como na mulher. (106)

3.5.2 Fenótipo das Hiperintensidades da Substância Branca de Causa Vascular

A perda da integridade da substância branca devido ao envelhecimento dos segmentos anteriores dos sistemas de fibras representa um processo de desconexão que pode estar subjacente a manifestações clínicas, como a disfunção executiva, eventualmente encontrada em indivíduos idosos. (153)

As HSB constituem maioritariamente o fenótipo da doença dos pequenos vasos e são observadas numa proporção significativa de idosos dementes e não-dementes. Estas lesões hiperintensas em T2W começam como pequenas áreas puntiformes que, ao longo do tempo, se podem expandir aglutinando-se em regiões confluentes aumentando com a progressão da doença. Estas lesões, quando se apresentam nas formas 3 ou 4 de Fazekas, estão fortemente associadas com a idade e são um fator de mau prognóstico para o declínio cognitivo. (154)

As alterações da SB mais comuns observadas na RM em idosos são tipicamente hiperintensidades junto às paredes dos ventrículos, no contorno dos cornos frontais e trígono dos ventrículos laterais. As hiperintensidades subtis e ligeiras da SB ocorrem no envelhecimento normal, sem alterações da cognição ou comportamentais. Podem também localizar-se na SB profunda e nos núcleos da base ou outros núcleos subcorticais. (155)

No entanto, alterações mais graves da SB profunda e da SC subcortical profunda, como por exemplo nos núcleos da base, podem resultar em defeitos neuropsicológicos oscilando desde alterações cognitivas leves até à demência. (96), (155), (156), (157).

Em idosos saudáveis as HSB são na sua maioria consideradas como resultantes dum fenómeno normal do envelhecimento mas especialmente, as lesões do tipo confluyente, têm sido associadas à perda de funções cognitivas. (158)

Segundo a escala de Fazekas publicada em 1998, de acordo com a morfologia, as HSB podem ser classificadas em quatro tipos: coifa ou campânulas, halo, punctiformes e confluentes. (150), (105), (159)

As que têm forma de coifa ou halo são as que se localizam preferencialmente na SB periventricular adjacentes ao leitoependimário dos ventrículos. As coifas são habitualmente menores do que 10 mm em diâmetro e o halo tende a diminuir de espessura no sentido antero-posterior. [Figura 27, b) e c)]

As lesões de forma puntiforme localizam-se na SB profunda ou na região periventricular e são pequenas, com um diâmetro menor do que 5 mm. São habitualmente múltiplas, arredondadas e com limites regulares. [Figura 27, a)]

As lesões confluentes são maiores do que as punctiformes (> 5mm) e têm formas e limites irregulares. Existe a hipótese de poderem ser originadas a partir da junção de lesões puntiformes de menor dimensão. (105) [Figura 27, d)]

A classificação distingue-as em 4 níveis segundo a localização, tamanho e forma. As periventriculares designadas por halo ou coifas são classificadas de [0-3] e as que se localizam na SB profunda, designadas por punctiformes ou confluentes, também classificadas entre [0-3]. (159)

Estão descritas mais de treze diferentes escalas de avaliação visual (6), (146), sendo as mais correntemente utilizadas as de Fazekas; Wahlund; Van Swieten; Scheltens e ARWMC *scale* (European taskforce). Porém existe pouca uniformização o que torna a comparabilidade difícil ou mesmo impossível. (6)

A classificação semiquantitativa de Leys (1998) determina visualmente através das imagens de RM o *score* das HSB avaliado pelo número, tamanho e localização das lesões. (157)

As HSB são frequentemente observadas nas imagens de RM cerebrais em idosos e frequentemente associadas a lesões isquêmicas. A idade é considerada o mais forte preditor desta alteração bem como a confluência dos fatores de risco que incluem a hipertensão, a aterosclerose, a diabetes, hábitos tabágicos, hipercolesterolemia e homocisteína. (160), (161), (162) As lesões imagiológicas decorrentes observadas na sequência FLAIR podem também ser indicativas de disfunção focal dos tratos axonais e podem estar presentes numa variedade de situações clínicas. As HSB são medidas clínicas importantes porque a sua prevalência é fortemente associada com a função cognitiva e longevidade, e a progressão da doença permite indicar a efetividade dos efeitos do tratamento modificador. (163) O significado clínico destas alterações ganhou atenção nas últimas três décadas e continua atualmente a ser uma questão controversa. (150)

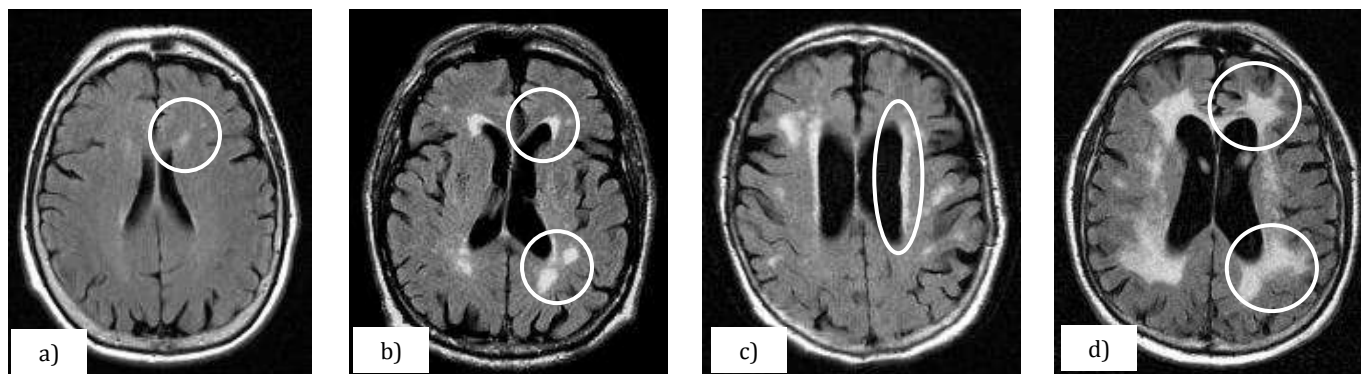


Figura 27 - Expressão Radiológica das HSB segundo Fazekas: a) Puntiformes; b) Coifa junto aos cornos anteriores dos ventrículos e pré-confluentes junto ao corno posterior do ventrículo; c) Halo periventricular ao redor do ventrículo e d) Confluentes sub-corticais. (150)

3.5.3 Fisiopatologia das Hiperintensidades da Substância Branca

Alguns estudos sobre o mecanismo fisiopatológico das HSB concluíram que o modelo da hipertensão crônica parece ser o mais consensual como sendo o mais próximo do

perfil humano. Do ponto de vista fisiopatológico constata-se uma redução da integridade estrutural do endotélio que leva os vasos sanguíneos a tornarem-se mais permeáveis e a comprometer a BHE em áreas de alterações da SB. (6), (150) A integridade vascular reduzida é o melhor preditor de evolução crescente das HSB ostentando a existência significativa de diminuição da integridade vascular em áreas lesadas, em comparação com a SB normal, apoiando a etiologia vascular das HSB. (150)

Numa subordinação vascular diz-se que ocorrem devido a duas principais causas a) enfartes incompletos em consequência da hipoperfusão associada a doença dos pequenos vasos, ou b) devido a enfarto lacunar, que normalmente aparecem, na RM em ponderação T1, como uma área pequena, circular, hipointensa e circunscrita. (155), (156)

De facto a natureza isquémica das lesões da SB tem sido estabelecida como uma das principais causas de disfunção dos vasos, com consequente desmielinização o que condiciona uma forma de enfarte isquémico ou necrose incompleta seletiva da SB, ou seja, uma isquemia aguda completa a qual pode originar lesões lacunares. (150)

As HSB por não serem específicas duma entidade patológica podem tornar-se de identificação difícil quando subjacentes a semiologias diversas. Podem assumir o padrão de doença vascular, perivascular, padrão inflamatório ou simplesmente inespecífico. (164)

Assim, a definição da sua etiologia e semiologia específicas, suportadas por uma avaliação visual, torna-se por vezes uma tarefa complexa, demorada e incerta devido à subjetividade do olho humano. (163) Foram desenvolvidos uma variedade de métodos totalmente automatizados para identificar as HSB em imagens de RM duma forma robusta, mais eficiente e objetiva do que as clássicas escalas de avaliação visual. (160), (163) Estas últimas apresentam a vantagem de serem de mais fácil aplicação, menos sensíveis aos artefactos e não ser imprescindível o uso de dados 3D, porém os métodos automáticos ou semi-automáticos apresentam maior fiabilidade de medida, são reprodutíveis, apresentam menor consumo de tempo (161) e são independentes

da experiência ou acuidade visual do observador. (165) Usam métodos de algoritmos para normalização, parcelização, segmentação, modelos de *cluster* e reconstrução 3D. (160), (166)

O conceito básico destes métodos de reconhecimento de padrões, o CAD - *Computer Aided Diagnostic*, foi proposto pela Universidade de Chicago, em meados da década 80. (167)

3.6 Demência Vascular (DVa)

A demência é uma complexa disfunção definida como o declínio de funções cognitivas tais como capacidade de memória, raciocínio e de julgamento por períodos continuados sem evidência de delírio ou obnubilação de consciência. (104)

Uma das mais severas consequências patológicas da idade cerebral é a demência. No Reino Unido são estimados mais de 800 000 casos de indivíduos que sofrem de demência, (168) sendo a maior parte das apresentações de demência uma condição fortemente associada com o gênero e cuja prevalência aumenta com o aumento da idade. A demência frontotemporal é uma condição degenerativa com aparecimento em idades relativamente jovens e com uma taxa de prevalência elevada em indivíduos abaixo dos 65 anos de idade. (169)

A demência pode ter várias causas no entanto ocorre muitas vezes secundarizada a processos degenerativos cerebrais, sendo frequentemente irreversível. (2) Pode ocorrer de diferentes formas, porém ocupamo-nos da demência de causa vascular a qual também pode ser definida como uma consequência da doença multi-enfartes ou demência pós-AVC e é responsável por um número estimado de 1 em cada 5 casos. (170)

Dados de 2010 referem para a demência vascular (DVa) uma prevalência de 4,5 – 39% nos estudos clínicos e de 0,3-85% nos estudos neuropatológicos, justificando esta variabilidade com o uso de diferentes populações, amostras e diferentes critérios de classificação. (94), (104)

O sintoma habitualmente inicial é a perda de capacidade de fazer planos ou tomar decisões e não somente uma perda de memória. A DVa ocorre devido a lesões cerebrais, tais como hemorragia microscópica e obstrução dos vasos sanguíneos. A localização da lesão cerebral determina como o pensamento ou desempenho físico do indivíduo são afetados. (171)

A DVa é considerada a segunda causa mais comum de demência no idoso, é expectável um crescimento de três vezes mais nas próximas quatro décadas (94), (157), (168) e decorre sobretudo das lesões subcorticais de compromisso vascular dos lobos frontais. (105) As lesões vasculares microangiopáticas e arterioescleróticas podem conviver com outras patologias configurando um síndrome demencial do tipo misto. Refere-se a um tipo de comprometimento cognitivo e funcional com origem em acidentes vasculares cerebrais causados por doença cerebrovascular. É responsável por um número estimado de 1 em cada 5 casos do grupo das demências e é a única que nem sempre é progressiva pois existe um potencial para a estabilização da doença e para a sua recuperação parcial. (170)

São amplamente aceites três síndromes de DVa: demência multi-enfarte, demência de enfarte único e doença dos pequenos vasos.

A gravidade das alterações vasculares deve ser detetada e avaliada para excluir a presença de outras alterações (por exemplo sinais neurodegenerativos) já que as alterações vasculares também ocorrem em situações de envelhecimento normal. Verificou-se que as alterações vasculares estão presentes na autópsia em 29% a 41% dos casos de demência. (70), (170)

Tal como a determinação da idade de início, o diagnóstico precoce de qualquer tipo de demência é difícil pois está condicionado por circunstâncias multifatoriais. (104) O diagnóstico da DVa implica a existência de demência com declínio cognitivo e perda das competências intelectuais as quais condicionam alterações das funções executivas na vida diária do indivíduo. A esta evidência deve associar-se doença cerebrovascular demonstrada pelo historial ou pelo exame clínico e pela RM do crânio. (157)

Existem vários subtipos de demência. Concretamente na demência de causa vascular subsiste elevada variabilidade na patologia vascular e nos seus fatores causais pelo que foram validados critérios neuropatológicos de classificação para a DVa como sendo os critérios considerados “gold standard” face a outras ferramentas de diagnóstico. (94) Ainda assim, os critérios de diagnóstico clínico atualmente utilizados mostram uma sensibilidade moderada (média de 50%) e especificidade variável (64-98%). (96) Crê-se que a variabilidade dos valores anteriores possa depender da escala de classificação clínica utilizada (97): *Hachinski Ischemic Score* (HIS), the *Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC), *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) e por último the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition* (DIS-IV). Algumas delas, a partir da década de 90, já incorporam critérios de neuroimagem estrutural. (97)

A Neuroimagem é imprescindível para confirmar a doença microvascular cerebral e fornece informação acerca da topografia e severidade das lesões vasculares. (157), (172) Se existiu um AVC prévio é importante saber a data exata pois a demência pós AVC inicia-se cerca de 3 meses após o evento isquémico. Deve apresentar os critérios mínimos de severidade e topografia descritos pelo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e pela *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) publicados em 1993. (157)

Os critérios NINDS-AIREN para a demência vascular fizeram referência às grandes alterações na SB de origem vascular como uma das causas associadas à DVa. Com o desenvolvimento do conceito de doença vascular cerebral e a ampla generalização do conceito de comprometimento cognitivo de causa vascular, surgiram as normas de estabelecimento e avaliação para o declínio cognitivo ligeiro pelo National Institute of Neurological Disorders and Stroke do ramo Clinical Neurosciences Studies (NINDS-CNS) as quais foram publicadas em 2006. Nesse documento, e ainda que as alterações imagiológicas de causa vascular não assumam um valor patognomónico de comprometimento cognitivo vascular, é incluída a recomendação para a medição sistemática de alterações da SB. (150)

Os critérios de diagnóstico para estabelecimento de DVa do NINDS-AIREN são 1 - a existência de Demência; 2 - doença cérebro vascular definida, sinais focais ou lesões presentes nos exames de imagem e 3 - relação temporal de no mínimo 3 meses entre o estabelecimento de evento isquêmico e a deterioração das funções cognitivas ou ainda a flutuação do *deficit* cognitivo. (157)

O declínio cognitivo pode desenvolver-se como resultado direto das alterações vasculares. (168) Porém o diagnóstico diferencial não é simples uma vez que a DVa pode incorporar interações entre a doença cérebro-vascular e fatores de risco vascular. (157)

A aplicação da neuroimagem é requerida para confirmação da doença cérebro vascular na DVa e fornecer informação sobre a topografia e severidade das lesões vasculares. Não existem imagens patognomônicas de RM para a DVa é, por isso, necessária uma estrita correlação com a evidência clínica. Para que seja comprovada a presença de DVa os achados imagiológicos devem preencher os padrões mínimos dos critérios NINDS-AIREN para a severidade e topografia das lesões. (157)

A DVa tem excelente resposta imagiológica na técnica de difusão em situações de doença multienfartes (70), na representação das alterações da SB e, mais importante ainda, no tecido cerebral aparentemente normal. (152)

3.7 *Leukoaraiosis*, *Status Lacunar* e Fatores de Risco Cérebro-vascular

A designação de *Leukoaraiosis* surgiu nos finais dos anos 80 por influência do Grego Leuko (branco) e araios (rarefação) e, mais do que uma doença ou situação clínica, é um neologismo que pretende caracterizar um fenómeno imagiológico representado por alterações difusas da SB. (156) A designação de *Leukoaraiosis* foi proposta pela primeira vez por Hachinski *et al.* em 1986, para descrever áreas de parênquima cerebral com densidade reduzida, presentes na população idosa, quando estudada por TC. Na altura foi referido como sendo um termo antigo para um novo problema. (6) Cresceu significativamente na linguagem radiológica a partir da data do seu aparecimento e é observada nos exames de RM dos indivíduos idosos com maior

incidência nos que têm simultaneamente fatores de risco vascular, associando-se a um estado imagiológico designado por *Status Lacunar*. (156), (173)

A expressão *Status Lacunar* é uma condição causada pela doença microvascular e que na imagem é caracterizada por pequenos enfartes sob a forma de pequenas imagens circulares ou ovaladas, habitualmente múltiplas, designadas por lacunas e localizadas predominantemente na substância cinzenta profunda ao nível dos núcleos basais e centros semi-ovais, devido à topografia dos vasos sanguíneos de onde são originárias. Não ultrapassam o diâmetro de 1,5 cm e um volume de 0,2 a 3,4 cm³ e têm origem nos vasos penetrantes cujo lúmen possui diâmetros compreendidos entre 100 e 400 µm, enquanto que, comparativamente, os diâmetros dos ramos paramedianos da artéria basilar variam entre os 400 e 500µm.

Ao contrário das lesões que refletem um hipersinal em T2 e FLAIR traduzindo imagens em forma de coifa ou halo, ao redor dos ventrículos, fenómeno que pode ser considerado normal nos idosos em idade avançada, as imagens de enfartes lacunares, segundo Fazekas, F. (1987) são sempre consideradas de origem patológica. (159)

A etiologia mais comum descrita para este tipo de enfarte consiste na obstrução do lúmen das artérias lenticuloestriadas, da artéria recorrente de Heubner, das artérias talamoperfurantes, talamogeniculadas ou da artéria coroideia anterior.

O fenómeno fisiopatológico mais comum é o microembolismo tendo como causas mais comuns a doença ateromatosa na qual um microateroma se torna estenosante ou oclusivo numa artéria penetrante profunda, resultando numa lacuna. Podem, no entanto, ter outras causas patológicas como arteriopatias locais, nomeadamente lipohialinose, que consiste no depósito eosinofílico no tecido conectivo da parede dos vasos, levando ao enfarte lacunar. Têm como fator potenciador o envelhecimento ao qual se associa uma deficiente regulação cérebro-vascular. (174)

A doença vascular cerebral é a causa mais comum do declínio cognitivo. O peso da doença microvascular recorrente e a sua insidiosa e silenciosa forma de instalação tem, a longo-prazo, efeitos na deterioração das competências cognitivas. Para além disso, o declínio cognitivo e as demências são mais frequentes nos indivíduos mais

idosos, tal como os fatores de risco vascular que configuram o *status* vascular ou lacunar. (154)

Os fatores de risco cerebrovascular são a idade, como fator independente; seguidos pelos doentes que sofreram de AVC, sobretudo lacunar; hipertensão; diabetes; enfarte do miocárdio; hipercolesterolémia e hipertrigliceridémia; arritmia cardíaca; aterosclerose; hábitos tabágicos e outras variáveis associadas ao comportamento e estilos de vida. Estudos sobre o controlo da hipertensão arterial a longo prazo demonstraram um atraso na progressão da doença cérebro-vascular. (154)

Os estudos epidemiológicos são consensuais e sugerem que a manipulação dos fatores de risco vascular nos doentes com defeito cognitivo de causa vascular ou demência vascular têm impacto na melhoria global e na progressão do defeito cognitivo. (154)

Uma questão controversa e que torna a interpretação de causalidade mais complexa é a existência dum efeito sinérgico entre fatores de risco e outras co-variáveis do tipo educacionais, socioculturais, comportamentais e de estilos de vida, que não ocorrem de forma isolada. (154)

As estratégias de investigação têm prosseguido uma orientação no sentido de entender a contribuição relativa de cada fator de risco para o desenvolvimento da demência. (6), (154)

*A desenhada Imagem como forma que
Se forma no tecido distendido por
Recurvas fímbrias que de forma criam
O arredondado abrupto do pequeno seio.*

Jorge de Sena

IV. ESTUDO TÉCNICO-RADIOLÓGICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As imagens pela técnica de difusão em Ressonância Magnética são uma forma não invasiva de estudar a microarquitetura tecidular. Em difusão, as sequências de pulso específicas são desenhadas para serem sensíveis ao movimento aleatório microscópico das moléculas de água no tecido biológico, fornecendo informação funcional e fisiológica, que acresce à informação anatômica presente nas imagens das sequências T1, T2 e FLAIR. A difusão das moléculas de água é feita de acordo com a orientação das estruturas anatômicas, sendo por este motivo uma difusão anisotrópica. A rotura ou diminuição do número destas estruturas devido a causas patológicas ou envelhecimento vai levar a alterações no deslocamento normal das moléculas de água e dos efeitos de restrição, diminuindo assim a difusividade e aumentando o valor do ADC. (99), (175), (66) A quantificação da Difusão pode, assim, assumir um valor preditivo do declínio cognitivo e funcional e servir como um marcador da progressão da doença de pequenos vasos no indivíduo idoso. (152)

Outros sinais e indicadores poderão contribuir para o estudo do cérebro do idoso. Quando o cérebro envelhece, há um aumento da deposição de ferro em áreas específicas, principalmente nos gânglios basais: Núcleo *Rubro* e *Pars reticulata* da Substância *Nigra*. O aumento desregulado da

concentração de ferro (^{26}F) no cérebro pode condicionar um aumento do *stress* oxidativo por peróxidos e uma predisposição aumentada para desenvolvimento de determinadas doenças. (176)

Foram objetivos desta secção:

- Avaliar os valores de anisotropia e Coeficiente Aparente de Difusão (ADC) para o cérebro do idoso normal e com alterações da SB de causa microvascular.
- Compreender as relações entre as alterações do cérebro do idoso normal: atrofia fronto-temporal e do corpo caloso, alterações da SB e deposição de ferro nos núcleos basais com o *status* lacunar, em diferentes grupos etários.
- Contribuir para o reconhecimento radiológico semi-automático das HSB.
- Contribuir para a diminuição da ambiguidade de opinião quanto às alterações da SB no idoso, correlacionando as escalas visuais com métodos de classificação semi-automáticos.
- Relacionar o grau de atrofia com a classificação das ASBRI, explicadas através do valor do ADC e do sinal da Anisotropia.
- Produzir classificações do *score* radiológico para as HSB e valores de ADC.
- Avaliar as dimensões e volumetria do Corpo caloso, por segmentos, e a sua evolução relativamente aos indivíduos de grupos etários jovens e idosos.
- Analisar a variação do volume cerebral em indivíduos com e sem doença microvascular e entre grupos etários.
- Testar diferentes valores-*b* com vista à obtenção da melhor qualidade de imagem na SB, através da variação do seu valor.

4.1 Técnicas Imagiológicas no Estudo do Cérebro do Idoso

As técnicas de imagem têm facultado às neurociências os *inputs* necessários ao desenvolvimento do estudo do cérebro para caracterização do cérebro do idoso. Iremos, neste ponto, fazer uma breve introdução à generalidade e aplicabilidade das técnicas imagiológicas no estudo do cérebro do idoso, focando-nos com maior detalhe, nas técnicas de imagem por RM aplicadas nos nossos estudos.

Nos exames de TC as alterações da SB aparecem como áreas hipodensas relatadas como *leukoaraiosis* seguidas da localização e do tipo de apresentação – em pérola, crivado etc. A TC para além de excluir lesões que requerem intervenção cirúrgica, pode avaliar a presença e extensão das lesões cerebrovasculares do idoso. (70) As calcificações puntiformes nos núcleos da base ou nos sífios carotídeos bem como o alargamento dos ventrículos e dos sulcos com estreitamento dos giros são alterações imagiológicas subordinadas às fisiológicas comuns no âmbito do cérebro do idoso. (2)

Na RM as diferenças nas propriedades físicas, químicas e biológicas do cérebro afetam os tempos de relaxação e a aparência das imagens quanto aos padrões de referência considerados normais. No cérebro do adulto jovem, devido à abundância de mielina, a composição da SB é dominada por um elevado conteúdo em macromoléculas lipídicas tais como colesterol, esfingomielina, e galactocerebrosido e menor quantidade de água (cerca de 12%) do que na substância cinzenta. Por esse motivo, os tempos de relaxação são menores no cérebro jovem do que no idoso. À medida que o cérebro vai envelhecendo, devido à degradação da mielina e destruição das macromoléculas, as quais vão sendo substituídas por conteúdo hídrico, aumento do espaço extracelular, vacúolos e aumento da gliose, os tecidos ganham maior quantidade de água e consequentemente aumentam os tempos de relaxação, o que se torna evidente pelo hipsinal em ponderações T2 e DP. (6)

O protocolo *standard* do crânio, a aplicar quando não existe uma clínica dirigida, inclui habitualmente as seguintes técnicas e sequências: a) Ponderação em T1 (T1w) em orientação Sagital; b) T1W com técnica Gradiente de Eco (GE) em Coronal; c) Ponderação em T2 (T2W) *Turbo Spin Echo* (TSE) ou *Fast Spin Echo* (FSE) em orientação Axial; d) *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR) TSE ou FSE em Axial ou Coronal; e) T2* GE em Axial e f) a Difusão - *Diffusion Weighted Image* (DWI). (70)

A sequência 3D GE T1W com uma resolução espacial de 512x512 *pixels* (HR) promove um bom contraste entre a SB e SC. (70) A estrutura da sequência é similar à SE, apenas o pulso de alinhamento de fase, com um *flip angle* (FA) (θ) menor do que 90° é a diferença mais marcada. A utilização dum FA menor do que 180° permite terminar com menos magnetização no plano transversal mas por outro lado este processo é

muito mais rápido pois não inclina completamente os prótons até ao plano transversal. Se diminuirmos o FA e utilizarmos um TR curto a magnetização assume a forma de equilíbrio (steady-state), após determinado número de excitações, permitindo obter sequências rápidas ou ultra rápidas em GE. (177) A este tipo de sequências podem ser aplicadas técnicas 3D ou 2D, adicionando um pulso de inversão. Complementando o estudo com reconstruções (MPR) com resolução do *pixel* de 1,5mm, no plano, é possível avaliar a atrofia frontal e temporal (reformatação coronal) e da fossa posterior (reformatação sagital) associadas ao envelhecimento do cérebro do idoso. (70)

O T2* GE é, por excelência, uma técnica que realça os eventos hemorrágicos. São visíveis micro-hemorragias em cerca de 20% dos idosos acima dos 60 anos. Estas lesões não são, porém, consideradas comuns ou características do “cérebro do idoso normal”. As hipointensidades mais marcadas no *Globus Pallidus* do que no *Putamen* são frequentes nas idades mais avançadas pois a sua evolução é, no início, medial progredindo lateralmente. O Núcleo Caudado demonstra habitualmente uma isointensidade ou hipointensidade moderada em qualquer idade. O depósito de ferro nos núcleos do mesencéfalo pode ser visível por esta técnica ou pela aplicação de técnicas de SWI - *Susceptibility Weighted Image* (suscetibilidade magnética, neste caso ao ferro).

A imagem obtida por esta última técnica explora os efeitos da suscetibilidade magnética do parênquima cerebral e depende das heterogeneidades do campo magnético sendo proporcional à intensidade deste. Daí resulta que as hipointensidades decorrentes do depósito de ferro nos indivíduos idosos, sobretudo nos núcleos *rubros* e na substância *Nigra* compacta, são mais marcadas nos exames efetuados nos campos de 3T. (2) A SWI consiste na combinação de imagens T2* em magnitude e imagens em fase filtradas às quais é aplicada uma compensação de fluxo em todas as direções, aquisição em alta resolução e um gradiente eco 3D, para criar um aumento de contraste. (133) A partir das imagens de fase filtradas é criada uma máscara de fase, de seguida esta é multiplicada pelas imagens de magnitude e aplicado um mIP, obtendo-se a imagem SWI final. A maioria dos compostos de ferro,

devido ao facto de possuírem eletrões desemparelhados, têm um comportamento paramagnético, isto é, são substâncias capazes de gerar um pequeno campo magnético, de menor intensidade, no mesmo sentido do campo magnético principal, potenciado o efeito deste último. As imagens de fase obtidas ao apresentarem diferenças de suscetibilidade locais, permitem a medição do conteúdo de ferro presente. Possuem um elevado ruído sendo-lhes por isso aplicado um filtro passa-alto. (178), (179)

A sequência FLAIR em T2w é habitualmente a que mais se utiliza. Esta requer a aplicação dum tempo de inversão da magnetização igual ao da relaxação da água (2100-2300ms para 1,5T) e um TR elevado (8400-9200ms) (177), para suprimir o sinal do LCR. Esta técnica é útil para análise de lesões hiperintensas da SB (junto aos espaços de LCR, tal como os ventrículos) e dos enfartes lacunares podendo, dessa forma, concluir-se sobre o grau de degeneração da SB. Embora na população idosa o contraste entre a SB e a SC seja menor, o maior CNR, característico desta sequência, pode favorecer a evidência de lesões corticais e subcorticais e nalguns casos permitir evidenciar as lesões sub-talâmicas. (177) O cérebro do idoso bem-sucedido demonstra frequentemente HSB reduzidas, dispersas e não confluentes. O halo periventricular ao redor dos ventrículos laterais representa provavelmente um aumento do fluido extracelular intersticial. As coifas ao redor dos cornos frontais dos ventrículos laterais são consideradas normais neste contexto. (2)

As desvantagens desta técnica são o baixo sinal, dum modo geral em todas as estruturas; a sua baixa sensibilidade para vasos sanguíneos ou lesões cálcicas; uma Relação Sinal-Ruído (SNR - Signal-to-Noise Ratio) baixa; a não recomendação de utilização após administração de gadolínio; menor resolução espacial e um maior tempo de aquisição devido ao tempo de inversão (TI). (70), (180), (181), (13) Esta última desvantagem tem vindo a ser minorada com a introdução de sequências 3D através das técnicas SPACE (Siemens) e CUBE (GE) que permitem diminuir o TI e o TR para uma idêntica qualidade final de imagem. (177)

O T2 é a ponderação mais indicada para observação das lesões basais sobretudo talâmicas observadas em hipsinal. Pode ser usada em SE ou TSE. O pulso de 180º

aplicado repetidamente para alinhamento de fase dos spins diminui as suscetibilidades do campo magnético e por consequência as lesões micro hemorrágicas perdem definição (70) demonstrando um anel irregular hiperintenso ao seu redor. Os espaços perivasculares, de forma ovoide, aparecem em cachos e a sua prevalência tende a aumentar com a idade. (2)

Na DWI (Diffusion Weighted Imaging) - difusão da água nos tecidos biológicos - a água desloca-se de acordo com a orientação das barreiras microscópicas estruturais que se interpõem tais como as membranas celulares, axónios, bainhas de mielina ou estruturas vasculares. (182) Deste modo, a difusão fornece uma forma de contraste que permite a medição do movimento das moléculas de água e, consequentemente, permite a análise do microambiente do tecido segundo as interações entre as moléculas de água e as estruturas celulares, permitindo quantificar as alterações estruturais microscópicas. (183) A literatura refere que, em indivíduos com Declínio Cognitivo Ligeiro (MCI), característico do envelhecimento normal, foi registado um aumento do ADC no hipocampo e em certas regiões da SB, comparativamente aos grupos de controlo. Os estudos longitudinais com recurso à difusão, em indivíduos com idades entre 20-79, verificaram que os valores médios de ADC aumentam cerca de 3% por década após os 40 anos de idade. (184) Engelter *et al.* (2000) verificaram que o comportamento do ADC, com o envelhecimento normal, registou um ligeiro aumento na SB subcortical assim como na SC talâmica em pacientes mais idosos quando comparados com os mais jovens. (185) .

No ponto seguinte (4.1.1) será revisto em maior pormenor o potencial desta técnica na caracterização das alterações do cérebro do idoso já que a prevalência da patologia vascular na RM estrutural sugere, por isso, a necessidade de exclusão de demência e determinação, classificação e rigorosa caracterização das lesões da SB de causa vascular nos indivíduos acima dos 65 anos. (70)

4.1.1 Por Ponderação em Difusão

Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais afetam o processo de envelhecimento. No entanto, o curso do envelhecimento cerebral não é previsível e estatuído numa forma programada tal como é o desenvolvimento nos primeiros anos de vida. (186)

Alterações da relação entre os volumes intra e extracelulares à custa do aumento do espaço extracelular, a permeabilidade à água das membranas celulares, a direção de fibras axonais, a microestrutura do tecido como, por exemplo, organelos intracelulares ou as macromoléculas, influenciam os valores da difusão. (102), (185), (187)

A agitação térmica das moléculas de água *in vivo* é ainda influenciada pela densidade celular, composição intracelular, especificidade das membranas e maior ou menor complexidade das macromoléculas. (188)

Tem sido sugerido que os processos patológicos modificam a integridade tecidual, tal como a doença de pequenos vasos, com um aumento face ao valor normal do ADC, o que indiretamente permite ajuizar a integridade das estruturas da SB. É também uma técnica prometedora na avaliação do declínio cognitivo quando correlacionada com as alterações da SB, constituindo um indicador até mais importante do que a variação em volume das HSB. (189)

Estudos feitos durante as autópsias mostraram que ao aumento da idade está associada uma diminuição de fibras mielinizadas da SB. É conhecido que as fibras de mielina restringem e condicionam a difusibilidade da água nalgumas direções, assim será esperado que o valor de ADC na SB aumente com o avanço da idade principalmente em indivíduos com mais de 60-65 anos. Este aumento tem sido referido, porém, como uma diferença mínima entre escalões etários (185), (187) e outros estudos (citados por Helenius *et al.* 2002) referem não encontrar diferenças no ADC médio em relação com o grupo etário, hemisfério cerebral ou género. (186)

Ainda que as imagens da RM convencional aparentassem ser normais, foram também encontradas alterações significativas nos valores da anisotropia regional do corpo caloso, cápsula interna, e na substância branca frontal, parietal e occipital em relação

com o envelhecimento normal, revelando o potencial desta técnica para a manifestação de alterações na ultra-estrutura do cérebro e avaliação da integridade do tecido cerebral. (102)

A utilização de técnicas ponderadas em difusão na obtenção de informação quantitativa tem crescido assim em importância, complementando e superando as limitações da imagem morfológica.

4.2 Conceito Físico de Difusão: Teoria

Foi em 1855 que Adolf Fick propôs as leis quantitativas da difusão. (190)

A difusão molecular segue, portanto, os princípios das leis de Fick quando sujeita a um gradiente de concentração. Segundo a primeira Lei de Fick, a massa duma substância que passa através duma secção por unidade de tempo é proporcional ao gradiente de concentração homodirecional. Esta lei, como mostra a equação 3, descreve o fluxo de um soluto em condições de equilíbrio, segundo um fluxo unidirecional na direção x , dum gradiente de concentração superior para um inferior, tal como indica o sinal negativo: (190)

$$F = -D \frac{dC}{dx} \quad (\text{eq.3}) \quad (190)$$

Onde:

F – fluxo de massa do soluto por unidade de área e por unidade de tempo;

D – Coeficiente de difusão (m^2/s);

C – Concentração do soluto (mg/L);

dC/dx – Gradiente de concentração (mg/L/m).

A qualquer temperatura, diferente do zero absoluto, todas as partículas independentemente do seu estado de agregação se encontram em constante movimento. O movimento toma a forma de zigzague desordenado devido às colisões entre as partículas. Sempre que associada a gradientes de concentração, como já descrito, a difusão é conhecida como um fenómeno de transporte.

O fenómeno da difusão pode ocorrer em todos os estados físicos envolvendo sólidos, líquidos e gases. Uma gota de tinta diluída na água é um exemplo da difusão no líquido. O odor de um perfume que se espalha pelo ar é um exemplo de difusão no gás. Nos sólidos a difusão ocorre, por exemplo, por movimentação dos átomos (metais), dos catiões e aniões (cerâmicas) e das macromoléculas (polímeros). (190)

O termo difusão molecular refere-se ao movimento de qualquer tipo de molécula quando aleatoriamente deslocada, agitada pela energia térmica. O método físico consiste na manifestação do deslocamento de partículas dum material simples sujeitas ao movimento térmico aleatório. Este movimento constante também se designa por movimento Browniano. (191)

Robert Brown descreveu este fenómeno ao observar o movimento aleatório dos grãos de pólen suspensos em água. (192) As moléculas de água de um tecido biológico adquirem um movimento aleatório translacional devido às flutuações térmicas. (193)

Foi, porém, em 1905 que Einstein descreveu formalmente a difusão molecular, ou movimento Browniano das moléculas. (191)

Segundo Taylor, citado por Kiselev, V (2011) as propriedades do sinal nas imagens ponderadas em difusão num meio não homogéneo, como os tecidos biológicos, seguem o conceito da expansão numa função analítica. Na difusão o logaritmo do sinal é expandido pela aplicação de gradientes de difusão na vizinhança dum gradiente de valor zero. A este efeito chama-se “expansão cumulante”. (194)

A densidade de probabilidade das moléculas que se movem dum ponto \mathbf{r}_0 para um ponto \mathbf{r}_1 num tempo t pode ser representada pela função $P(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}_1, t)$ designada por propagador de difusão, onde a posição do vetor \mathbf{r} no argumento do propagador consiste em 3 componentes: \mathbf{x} , \mathbf{y} e \mathbf{z} (dimensões espaciais). Neste processo, e em meios homogéneos, o movimento térmico é muito complexo e rápido (da ordem dos picosegundos), por esse motivo, o movimento térmico, não é considerado para o cálculo do propagador admitindo que, no movimento molecular, não se verifica o efeito memória quanto à escala temporal. Assim, devido à aplicação do teorema do limite central, o movimento molecular pode ser considerado como a soma estatística

das pequenas deslocções elementares independentes das partículas segundo uma distribuição Gaussiana das distâncias. (194)

A imagem de difusão por Ressonância Magnética permite obter a única prova sobre a microestrutura interna dos materiais. A microestrutura do material determina a mobilidade das partículas e consequentemente a densidade de função de probabilidade P , e são os dados obtidos a partir de P que permitem obter informação sobre a microestrutura do material. (193) Esta condição só será efetivamente real e aplicável se for possível determinar o ponto inicial x_0 de partida do movimento molecular. (194)

Por outro lado a propriedade da Linearidade permite saber a densidade das partículas no tempo, ou seja, a sua distribuição num ponto e tempo iniciais $\Psi(x_0, 0)$ Com $t = 0$. O que acontece é que o princípio da Linearidade pressupõe, de forma análoga ao de Huygens na propagação das ondas de luz na ótica, que cada partícula se move independentemente das outras, o que na realidade não acontece. (194) Para conseguir superar estas limitações físicas é essencial conhecer, o melhor possível, as propriedades geométricas da restrição e a informação relativa às características morfológicas e fisiológicas das células. Só desta forma e com uma rigorosa marcação das partículas em movimento, através dos gradientes, é possível medir, com menor grau de erro, o propagador de difusão. (194)

Nos tecidos biológicos podemos descrever dois diferentes tipos de movimento: um deles é do tipo coerente e macroscópico como o do fluxo sanguíneo ou do LCR que seguem um gradiente de pressão entre dois compartimentos; o outro é microscópico e manifesta-se como um conjunto de moléculas que se move continuamente, conhecido como deslocamento translacional. Este último constitui-se como dos mais importantes dos sistemas biológicos - a difusão molecular. (61)

Nos meios biológicos as partículas com interesse de estudo são as moléculas de água visto ser esta o maior constituinte dos tecidos. (193)

A perda de sinal de imagem causada pela não compensação do movimento das moléculas de água no intervalo entre a excitação e a recolha do sinal reduz a dispersão

de fase intra *voxel*. Este fenómeno pode ser aplicado para gerar imagens nas quais a intensidade de sinal resulta do movimento microscópico da água nos tecidos relativamente não estruturados tais como as coleções de fluídos. Quando este movimento aleatório resulta num deslocamento de moléculas referimo-nos à difusão. (66), (13), (192), (195)

A água difunde-se livremente através dos capilares, dentro do interstício celular das membranas das células e entre os compartimentos tecidulares. A água pura a 37°C difunde-se a uma taxa de aproximadamente $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Este valor é designado por coeficiente de difusão da água (D) o qual depende da massa das moléculas, da temperatura e viscosidade do meio. (196) No entanto, há a considerar que a difusão da água nos tecidos biológicos é restringida e menos aleatória. Por isso e pelas limitações físicas anteriormente apontadas, quanto à quantificação exata da difusão, é utilizado, não o coeficiente de difusão mas, a variável coeficiente aparente de difusão (ADC), para quantificar a difusão das moléculas de água num determinado tecido biológico. (13)

Em situações *in vivo*, a difusão será, por um lado, altamente restringida devido à composição e densidade da matriz celular (importante nos movimentos da água no espaço extracelular) e por outro, pela membrana celular (que controla o movimento de entrada da água para o espaço intracelular). Na difusão por RM focamo-nos principalmente na água extracelular pois é fora da célula onde predominantemente ocorre a formação de edema quando, por processos patológicos, existe alteração da ATPase bomba de sódio-potássio, perda de permeabilidade da membrana plasmática e consequente rotura do equilíbrio hídrico celular. Nestes casos a passagem de iões deixa de respeitar o gradiente osmótico e o de proteínas - oncótico - com acumulação no espaço extracelular. (13)

4.2.1 Iso e Anisotropia

Uma das características estruturais mais enigmáticas da difusão da água nos tecidos é a sua direcionalidade. Os movimentos aleatórios das moléculas de água (difusão) são

modificados pelos fatores fisiológicos e estruturais do meio. Nos meios nos quais o movimento das moléculas de água pode ser idêntico em todas as direções, a localização destas, depois dum período de tempo será previsível e estarão distribuídas espacialmente, segundo uma função de densidade de probabilidade, numa área esférica. (191), (197), (198) Chamamos-lhe difusão isotrópica. [Figura 29, a)]

Uma analogia simples é deitar uma gota de tinta num papel absorvente. Ao final dum tempo $t = \Delta t$, o corante terá sido absorvido (difundido) e a densidade de cor relativa correspondente à mancha, habitualmente mais intensa no centro do que à periferia, indica a densidade de probabilidade da deslocação molecular e a distância atingida pelas partículas. A difusão num meio homogéneo é descrita como tendo uma distribuição de Gauss. Dependendo do tipo de molécula, da temperatura do meio, e do tempo permitido para a difusão, a distribuição será mais ampla ou mais reduzida. A propagação da distribuição Gaussiana [Figura 29, b)] é função da variância (σ^2) das distâncias percorridas em relação ao valor da distância média que por sua vez depende das variáveis da equação 4:

$$\sigma^2 = 2 \cdot D \cdot \Delta t \quad (\text{eq.4}) \quad (191)$$

Onde:

D - Coeficiente de difusão (caracteriza a viscosidade do meio)

O coeficiente de difusão de um meio determina assim a maior ou menor facilidade com que as moléculas se deslocam. A difusão será tanto maior quanto menor for a complexidade da molécula, maior for a temperatura do meio e menor a sua viscosidade, maior o intervalo de tempo e mais elevada for a variância de propagação, porque o tempo que as moléculas têm para se deslocar também é maior. (191)

Em determinadas células tais como as fibras musculares, os axónios das células nervosas ou ao longo dos vasos sanguíneos, a água difunde-se mais rapidamente ao longo do eixo das membranas e com menor velocidade através das membranas celulares. Isto indica que a taxa de difusão não é a mesma em todas as direções de um

espaço tridimensional, ou seja, estamos perante o fenómeno da difusão anisotrópica. (13), (199)

O tecido cerebral consiste em grande parte numa citoestrutura fibrilhar formada pelos prolongamentos axonais organizados em feixes mais ou menos condensados e coerentemente alinhados que têm ao seu redor as células da glia. Como resultado os movimentos micrométricos das moléculas de água são limitados na direção perpendicular a essa orientação tubular e favorecidos na direção paralela sendo este o dominante. O deslocamento molecular associado não segue uma distribuição de Gauss e diz-se que estamos perante o fenómeno da difusão anisotrópica modulada, não só pelas variáveis referidas para a isotropia mas também, pela especificidade do meio: grau de mielinização, densidade celular e direção axonal. A medida da anisotropia é ainda influenciada pelos cruzamentos destas estruturas ao longo dos seus diferentes percursos. (191) [Figura 29, d)] (200)

Vários indicadores podem ser calculados para caracterizar a anisotropia tais como a taxa direcional de difusão, dada pelo conjunto de vetores, as diferenças em relação à normal difusão, quando condicionada a uma direção, ou seja, a difusão anisotrópica, a Anisotropia Fracional (AF) e o ADC total. É o ADC a que mais têm recorrido os estudos para determinação do coeficiente de difusão. (13)

As moléculas de água estão assim sujeitas a três tipos de movimento: I - a difusão livre, em que as moléculas de água estão em constante movimento de agitação influenciada pela temperatura corporal (movimento Browniano) sem qualquer tipo de restrição em qualquer que seja a direção do espaço; II - a difusão com restrição ou anisotrópica, em que o movimento é condicionado nalgumas direções espaciais; e III - a difusão isotrópica, em que há igual restrição à difusão em todas as direções.

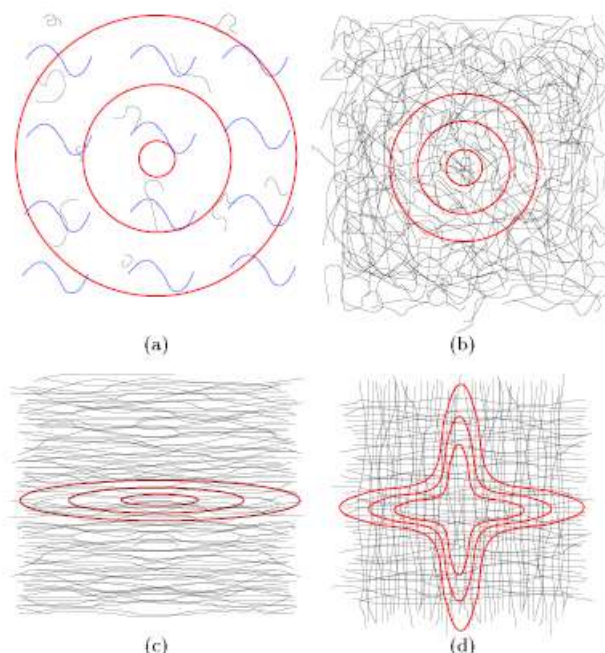


Figura 28 - Esquemas representativos da iso e anisotropia na difusão das moléculas de água de acordo com a cito-arquitetura do cérebro. As linhas a negro representam as barreiras impostas ao movimento das moléculas de água, as linhas vermelhas correspondem à probabilidade p de deslocação, ou movimento esperado, em cada tipo de constituinte cerebral. a) Região preenchida por fluido; b) Substância cinzenta isotrópica; c) e d) imagens da SB condicionada a anisotropia numa direção c) e em mais do que uma direção d). (Fonte: Alexander, D. 2007) **(200)**

A anulação dos efeitos do tempo de relaxação T2 incompleta é obtida com o cálculo do mapa ADC em vez da simples utilização da DWI. A eliminação da difusão anisotrópica parcial é alcançada através do cálculo da raiz cúbica do produto das componentes X, Y e Z (201), ou seja, das medições de difusão nas três direções ortogonais. (9)

Às imagens em X, Y e Z também são chamadas anisotrópicas, uma vez que o gradiente aplicado numa direção vai contribuir para que exista um hiposinal nas estruturas que seguem a direção do gradiente aplicado, ou seja, com condicionamento a uma direção. (201), (202)

Uma vez que a intensidade do sinal na difusão decai exponencialmente com o aumento da taxa de difusão intra-voxel (198), comparando duas imagens, uma adquirida sem ponderação e a outra com ponderação em difusão, observam-se áreas de maior difusividade, tais como os ventrículos, que resultam em regiões de hiposinal

na imagem. São áreas com propriedades de difusividade semelhantes em todas as direções, ou ditas isotrópicas. Em imagens ponderadas em difusão elas têm as mesmas características de sinal, independentemente da direção de aplicação do gradiente de difusão. A maioria das moléculas faz curtos percursos e apenas algumas percorrem trajetórias maiores. A distribuição de deslocamento para as moléculas de água livre é uma função Gaussiana. A 37°C, com um intervalo de tempo de difusão de $\Delta t = 50ms$ a distância característica (desvio padrão da distribuição Gaussiana) é tipicamente 17 μm . Sabe-se que cerca de 32% das moléculas moveu-se 17 μm enquanto que pelo menos 5% delas percorreu um percurso mais longo do que 34 μm . (191)

No tecido cerebral, durante o intervalo de tempo típico da difusão (50 - 100ms), as moléculas de água movem-se à volta de 1 - 15 μm . (196)

Por outro lado as áreas onde a estrutura do tecido favorece o movimento das moléculas de água ao longo de uma direção em particular, são caracterizadas por diferentes coeficientes de difusão resultantes das diferentes direções. Nestes casos, a atenuação do sinal reflete as propriedades de difusão na direção de aplicação do gradiente. Nestas áreas diz-se que a difusão é anisotrópica. (203) A atenuação do esplénio do corpo caloso, por exemplo, verifica-se numa imagem em que a atenuação de sinal é mais evidente quando os gradientes de difusão são aplicados ao longo da direção de maior difusividade, ou seja, na direção X (direito-esquerdo), a SB subcortical e o braço anterior da cápsula interna apresentam a maior atenuação quando o gradiente Y é aplicado (anterior-posterior) (198) (Figura 30)

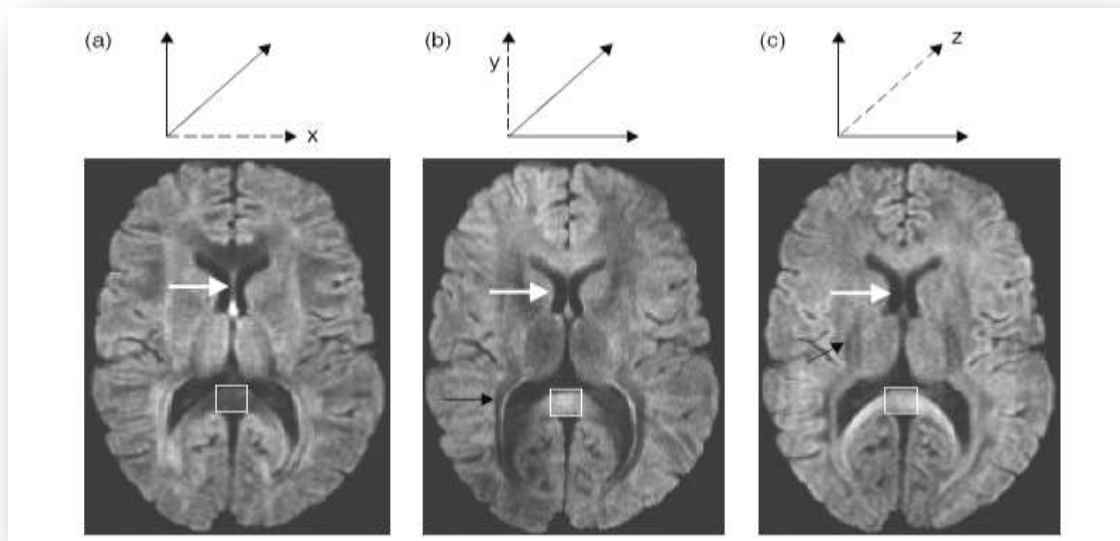


Figura 29 - Esquema da direção do gradiente aplicado e respetivo efeito na imagem resultante. As setas a branco indicam os ventrículos com baixa restrição, logo zona isotrópica, enquanto que o esplénio do CC (quadrado) se apresenta com IS diferentes segundo a direção do gradiente aplicado. a) X, b) Y e c) Z. As setas pretas em b) e c) indicam outras áreas do cérebro caracterizado por alta difusividade, nestes casos ao longo de Y e Z, respetivamente. (Fonte: Tofts, P., 2003). (203)

4.3 Contraste de imagem ponderada em difusão, mapa ADC e valor-*b*

Atualmente as imagens ponderadas em difusão por RM são a aplicação mais comum nos estudos clínicos (193) pois permitem medir a difusão de moléculas *in vivo*. (204) Este método dá-nos informação sobre a microestrutura tecidular e a densidade celular do tecido constituindo-se um indicador sensível às alterações patológicas. Deste modo, é obtida informação da arquitetura celular à escala microscópica. (205), (206)

Em 1965, Stejskal e Tanner propuseram um método que permitia detetar e quantificar a difusão das moléculas de água *in vivo*. Consistiu numa sequência adaptada a partir duma sequência spin-eco (SE), do tipo $(90^\circ\text{-t-}180^\circ)$, ponderada em T2 com a aplicação de um par adicional de gradientes bipolares e simétricos em relação à amplitude e duração. O primeiro corresponde ao gradiente de desfasamento e o segundo ao gradiente de alinhamento de fase após os quais se aplica um pulso de 180° . (192), (195) Esta sequência permitiu a medição do movimento da água líquida numa direção e num período de tempo. Para medir a taxa de movimento ao longo de uma direção,

por exemplo, na direção X, estes dois gradientes terão de ser de igual magnitude, mas opostos em todos os pontos numa mesma localização nessa direção X. (201), (207)

Esta sequência baseia-se no princípio de que os prótons das moléculas estáticas se encontram em fase após a aplicação do pulso de 90° . Depois da aplicação do primeiro gradiente de difusão adquirem novamente informação de fase. Após o que é aplicado o pulso de 180° que inverte o vetor magnetização em torno do eixo vertical. Quando é aplicado o segundo gradiente de difusão, igual em magnitude mas simétrico ao primeiro, roda-se o vetor magnetização numa forma semelhante à do primeiro, fazendo com que as moléculas estacionárias entrem novamente em fase obtendo-se uma determinada medida, pouco significativa, do sinal. (13), (180), (195), (205)

Com esta ação, as moléculas em movimento adquirem informação de fase com a aplicação do primeiro gradiente, porém, devido ao seu constante movimento, quando é aplicado o segundo gradiente, já estão noutra localização fazendo com que a ação exercida pelo segundo gradiente não tenha, sobre elas, o mesmo efeito do primeiro. Por isso a coerência de fase dos spins não é totalmente restituída pelo segundo gradiente. Como se encontram fora de fase o sinal medido vai ser ainda menor relativamente à situação anterior - em fase. Assim, quanto maior for o movimento das moléculas, menor será o sinal medido. (13), (191), (192), (195)

Se dentro de um *voxel* as moléculas de água não estiverem em movimento acontece que os gradientes de magnitude oposta nesse *voxel* se irão anular e a imagem produzida é uma imagem que revela a sequência de pulso aplicada ignorando o fenómeno da difusão. (201) A diferença proporcional entre a atenuação provocada no sinal medido, com consequência na intensidade de sinal da imagem, e o movimento das moléculas determina o grau de ponderação, ou seja, a imagem ponderada em difusão. (191)

Ao fator que relaciona a amplitude e tempo de duração dos gradientes aplicados nas imagens por difusão designa-se valor-*b*. (191) (Figura 28)

A manipulação das propriedades dos gradientes de difusão permite controlar o grau de ponderação em difusão através da variação do valor- b , sendo a sua unidade de medida o s/mm^2 .

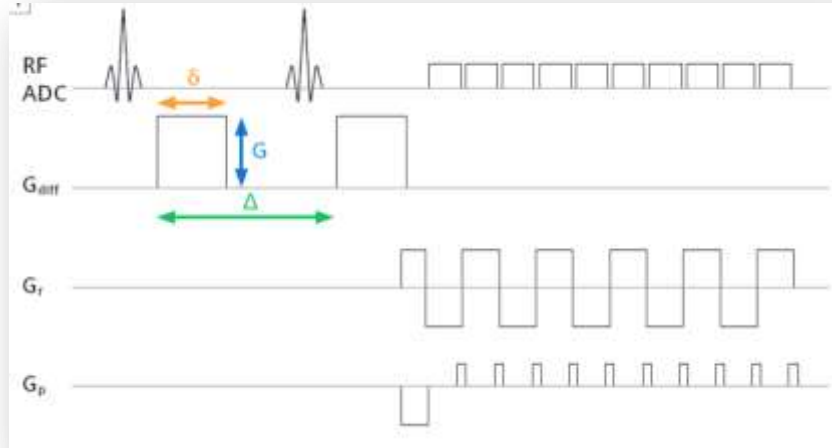


Figura 30 - Diagrama duma sequência EPI ponderada em difusão com a ilustração das propriedades do gradiente – valor b . (Fonte: Graessner, J., 2011) (208)

Dito de outra forma o valor- b de cada sequência é resultante das propriedades dos gradientes de difusão, como a amplitude (G), duração (δ), e o intervalo de tempo entre a aplicação do par de gradientes (Δ). O fator γ é a constante giromagnética inerente às características dos spins do tecido em estudo.

$$b = (\gamma \cdot G \cdot \delta)^2 \cdot (\Delta t - \delta/3) \quad (\text{eq.5}) \quad (208)$$

Da equação 5, (208) depreende-se que o valor- b aumenta quando se aumenta a amplitude dos gradientes, a sua duração e/ou o tempo de intervalo entre os dois pulsos de radiofrequência (90° e 180°). (209)

A sensibilidade à difusão varia assim através da alteração do valor- b , sendo que quanto maior for este valor, maior será a ponderação em difusão, diminuindo as influências de T2 do tecido e da perfusão capilar. O valor típico de b utilizado nos

equipamentos de [1,5 T] é $b=1000 \text{ s/mm}^2$. A imagem inicial sem aplicação de gradientes em $b=0$ é também apresentada para avaliação informativa e para o posterior cálculo do mapa ADC. (210)

Interpretando a imagem de difusão tem-se que se existirem alterações patológicas, a difusão é restringida pois o movimento livre fica comprometido, ou seja, na imagem ponderada em difusão o sinal é hiperintenso pois prevalecem as moléculas estacionárias e os gradientes anulam-se em cada ponto da sua trajetória evidenciado a ponderação de base - o T2w. Nesse caso o valor do ADC é baixo e o seu sinal é hipointenso. Quando a difusão é livre (sinal hipointenso) o valor do ADC é elevado traduzindo-se numa imagem mais hiperintensa do que o esperado.

O valor- b controla assim o grau com que o ADC de um tecido contribui para a ponderação de imagem em difusão. (191), (210) Aumentando o valor- b aumenta-se a ponderação em difusão e por isso a capacidade de deteção de lesões, porém diminui a relação sinal-ruído (SNR), podendo comprometer a qualidade de imagem, daí que deve existir um compromisso de valores. (210) Um valor de $b=1000 \text{ s/mm}^2$ significa uma queda na intensidade do sinal entre a imagem sem ponderação em difusão (T2w) e a imagem de isotropia, em cerca de 45%. (197)

O contraste das imagens de difusão resulta do ADC do tecido biológico como uma sua propriedade intrínseca e do valor- b que é uma propriedade extrínseca, logo a intensidade de sinal na DWI é influenciada por 2 fatores: a difusibilidade da água e as propriedades T2 intrínsecas do tecido em análise. A sensibilidade da DWI a esta última propriedade está associada à elevada ponderação em T2 que esta sequência de pulsos requer (TR e TE longos). O sinal hiperintenso resultante das imagens ponderadas em difusão, que é atribuível às características do sinal T2 intrínsecas do tecido em estudo é um artefacto reconhecido e denomina-se efeito “T2 shine through”. Apresenta-se sob a forma duma imagem de hiperintensidades, nalgumas estruturas, no sentido do gradiente aplicado (imagens de anisotropia X, Y e Z), na DWI ou no mapa ADC, segundo a resultante do T2 curto do tecido/lesão em estudo.

O contributo da perfusão capilar pode aumentar artificialmente o valor do ADC por isso, se se pretender diferenciar tecidos apenas através da sua restrição à difusão, devem ser utilizados valores- b elevados ($b=1000 - 1500 \text{ s/mm}^2$), ou muito baixos (num limiar entre $b=0$ e $b=100 \text{ s/mm}^2$), para suprimir o contributo do efeito da perfusão no sinal do mapa ADC. (9), (211)

Através da imagem ponderada em difusão o movimento molecular induzido por diferentes concentrações de gradientes não pode ser diferenciado do movimento molecular originado pelo gradiente de pressão, gradiente térmico ou interações iónicas. Por esse motivo quando pretendemos medir o movimento molecular através da imagem por difusão apenas o coeficiente aparente de difusão pode ser calculado sendo que a intensidade de sinal da difusão deve ser expressa por:

$$SI = S_{lo} \times \exp(-b \times ADC) \quad (\text{eq.6}) \quad (201)$$

Onde:

SI - Intensidade de sinal final.

S_{lo} - Intensidade de sinal inicial.

O ADC é o valor mensurável da difusão tendo em conta os efeitos da membrana celular sobre a real difusidade das moléculas de água dessa região anatómica. Considera a contribuição da difusão nos espaços intra e extracelular e ainda do espaço intravascular. (209)

Se se transpuserem os valores de ADC em intensidade de *pixel*, obtém-se uma imagem, designada por mapa ADC.

O mapa ADC é obtido através da medição de imagens obtidas com diferentes valores de b . O sistema calcula o ADC *pixel-a-pixel* por regressão linear e é ao conjunto dos valores de *pixel* que se dá o nome de mapa ADC. Segundo uma escala logarítmica o decaimento do sinal é representado por uma reta inclinada cujo declive corresponde ao valor do ADC. Quanto mais rápido for o decaimento maior é o declive da reta e mais elevado é o valor do ADC. (208)

O valor do ADC em complementaridade ao restante exame de RM ajuda a incrementar a sua especificidade. Quantifica o movimento dos prótons da água, os quais nos tecidos biológicos são uma combinação do verdadeiro valor da difusão da água em combinação com a perfusão capilar. (212)

O valor do sinal no mapa ADC está correlacionado com a densidade celular do tecido cerebral (diretamente proporcional) e com o volume do espaço extracelular, (inversamente proporcional). (212) No cérebro do idoso normal existe uma menor celularidade e maior quantidade de água no espaço extracelular, logo menor restrição à difusão da água condicionando elevados valores de ADC.

Um baixo valor de ADC (hiposinal) é tipicamente encontrado em regiões com baixa restrição à difusão enquanto que, em regiões de livre movimento molecular, ou seja sem patologia, se encontram valores de ADC mais elevados (hipersinal). (211)

Não é consensual a escolha dum valor- b ótimo. Dos efeitos conhecidos acerca da variação do valor- b temos que se deve ponderar um compromisso entre a maximização do contraste de difusão e a SNR. (210) Deve ainda ser adequado à região anatómica, composição tecidular e processos patológicos. (211)

Um maior valor- b dá-nos uma sequência mais ponderada em difusão e um aumento exponencial do contraste entre os tecidos da imagem através do aumento dos coeficientes de difusão. Devem ser adquiridos dois ou mais valores- b , incluindo um ou mais valores- b baixos (50-100 s/mm²), que traduzem o contributo da perfusão capilar tecidular para a imagem, contributo este que será eliminado pela aplicação de valores- b mais elevados (750-1000 s/mm²). (211) É também usualmente utilizado um valor- b baixo (exemplo, $b=0$ s/mm²) o qual revela uma ponderação em T2 puro por não haver aplicação de gradientes de difusão. (13), (210)

As combinações de valores- b mais encontradas na literatura no estudo de lesões cerebrais são entre ($b=0$ e $b=1000$ s/mm²); ($b=50-150$ e $b=1000-1500$ s/mm²); ($b=0-50$ e $b=972-1200$ s/mm²). (210), (211), (212)

Como o valor- b controla o grau com que o ADC de um tecido contribui para a ponderação de imagem em difusão, o valor do ADC medido a partir de imagens adquiridas com diferentes valores- b também apresenta valores de ADC diferentes.

4.3.1 Técnica Eco-Planar (EPI)

Em alternativa aos impulsos de 180° , podem-se produzir ecos pela aplicação de gradientes permitindo uma considerável economia de tempo. (5) Não atuando sobre o alinhamento de fase dos spins através de pulsos de 180° , as inhomogeneidades causadas pelos gradientes, sobre o campo magnético vão introduzir variações localizadas neste. (61) Deste modo, são gerados uma série de ecos de gradiente através dos gradientes de codificação de fase, após um pulso inicial de excitação de 90° de modo a originar o Decaimento de Indução Livre (DIL).

A função das bobinas de gradientes é produzirem uma variação linear do campo magnético ao longo duma direção espacial aumentando ou diminuindo a intensidade de B_0 . (61)

A designação da técnica *Echo Planar Imaging* (EPI) traduz o modo como os spins são preparados e pode ser usada com técnicas SE ou GE. São sequências de impulsos que incorporam rápidas alterações na polarização do gradiente de leitura levando à formação de vários ecos após uma única excitação dos spins. São assim produzidos os ecos necessários para uma imagem completa. (210)

A técnica EPI utiliza um robusto sistema de gradientes com capacidade para adquirir as codificações de fase necessárias num mesmo período de tempo (TR) assumindo, desta forma, a designação de *single shot* (SS) (tiro único), produzindo conjuntos de imagens em poucos milissegundos e onde, nas quais, a codificação de fase é obtida apenas com uma excitação. (5), (180)

As sequências com aplicação da técnica EPI foram descritas em 1977 como uma técnica de aquisição de imagens de elevada rapidez. No entanto, em simultâneo à sua descoberta, *Peter Mansfield* sugeriu a necessidade de melhorar os sistemas de gradientes e radiofrequência para aumentar a baixa eficácia desta técnica. (14)

Assim, a partir de meados dos anos 90, as imagens ponderadas em difusão começaram a ser obtidas pela técnica SS-EPI associadas às técnicas GE sendo atualmente aplicadas com êxito principalmente em neurorradiologia (212) às quais podem ser acoplados fatores de aceleração para permitir ainda maior rapidez. (5)

Antes da aplicação do algoritmo *Fast Fourier Transform* (FFT) a informação *raw data* adquirida pode ser representada numa matriz bidimensional (2D) ou tridimensional (3D) de frequências espaciais a qual, no domínio da frequência, se designa Espaço K .

As técnicas SS permitem reduzir o ETL e o tempo de aquisição para cerca de metade pela utilização duma matriz *Half-Fourier* que beneficia da simetria hermitiana do Espaço K . Assim, são efetivamente adquiridos cerca de 60% dos dados para preenchimento de metade do Espaço K , sendo as restantes linhas obtidas por extrapolação simétrica conjugada a partir das primeiras. (56)

Neste tipo de sequências usa-se um ângulo de nutação (θ) baixo ($\cong 30^\circ$) sem que ocorra uma significativa perda de sinal o que permite igualmente diminuir o TR. O ângulo de rotação ótimo pode ser calculado através do *ângulo de Ernst* o qual quando imposto ao sistema maximiza o valor da magnetização transversal estacionária, para um dado TR e T1. O seu valor pode ser obtido pela expressão matemática apresentada na equação 7: (213)

$$\alpha_{\text{Ernst}} = \alpha_E = \arccos \left(e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \quad (\text{eq. 7}) \quad (213)$$

Na base destas técnicas está o desenvolvimento de gradientes de frequência oscilatórios, de alta performance. Na técnica EPI os gradientes de codificação de frequência oscilam rapidamente entre valores positivos e negativos. Devem ter acoplados sistemas de amplificação de elevado desempenho para aquisições em *Single shot* devido à rápida comutação necessária para adquirir a totalidade dos ecos. (61)

A técnica EPI permitiu diminuir acentuadamente o tempo de exame e consequentemente os artefactos de movimento do doente, levando ao consequente aumento da capacidade de deteção e sensibilidade nas variações resultantes do movimento molecular, (201) porém, a rapidez de aquisição limita a resolução espacial

e induz vários artefactos. (214) Os artefactos mais críticos são as distorções na imagem, e por consequência os artefactos de suscetibilidade, que ocorrem normalmente junto aos limites das estruturas anatómicas e interfaces tecidulares. (9), (61), (214)

A resolução espacial ronda habitualmente *pixels* com 2 a 3 mm para matrizes de 128x128 e FOV de 250mm. (56)

Nesta técnica os gradientes de leitura e de fase devem ser adaptados à codificação espacial da imagem com várias trajetórias possíveis para preenchimento do Espaço K .

As trajetórias de preenchimento do Espaço K vão influenciar a qualidade de imagem, estão relacionadas com o número de amostras adquiridas e com o padrão e frequência de amostragem. (215)

O preenchimento do Espaço K pode ser feito com recurso a diferentes trajetórias e padrões de amostragem: cartesiano; cartesiano *blipped*, radial ou espiral (Figura 31) podendo este conceito ser aplicado tanto a técnicas 2D como 3D. (56), (215)

Nos dois primeiros o Espaço K é varrido, a cada eco, da esquerda para a direita e vice-versa. (214) Estes gradientes poderão ser permanentes e constantes traduzindo-se numa trajetória de preenchimento do Espaço K em forma de *zigue-zague*. Neste caso é utilizado um gradiente forte aplicado durante um curto espaço de tempo quando o gradiente de leitura está na extremidade do eixo Kx . Cada *blip* faz saltar a linha do Espaço K como se fosse um degrau. (56) No caso dum varrimento espiral os gradientes de codificação de fase e de leitura têm uma forma sinusoidal crescente. (214)

O método mais comum de preenchimento do Espaço K na imagem EPI é o “blipped” acionando o gradiente de codificação de fase repetidamente antes de cada leitura do sinal (13). Sempre que o preenchimento do Espaço K é feito através dum padrão de amostragem por linhas paralelas, torna-se mais simples a aplicação da TF. (56)

Após obtido o preenchimento do Espaço K a informação é convertida em dados para o espaço de imagem através da aplicação da DFT (Discret Fourier Transform).

Atualmente podem-se adquirir imagens 2D com um tempo total de aquisição entre 50-100ms.

De acordo com o esquema da figura 32 é aplicado um par de gradientes na direção da fase e da frequência, de modo a introduzir uma sequência de impulsos para preenchimento da primeira linha do Espaço K .

De seguida, para gerar o eco, é aplicado um gradiente oscilatório na direção de codificação de frequência. É dado um impulso de excitação e posteriormente um impulso de 180° , de modo a ligar os gradientes bipolares de leitura, para obter um trem de ecos. (216)

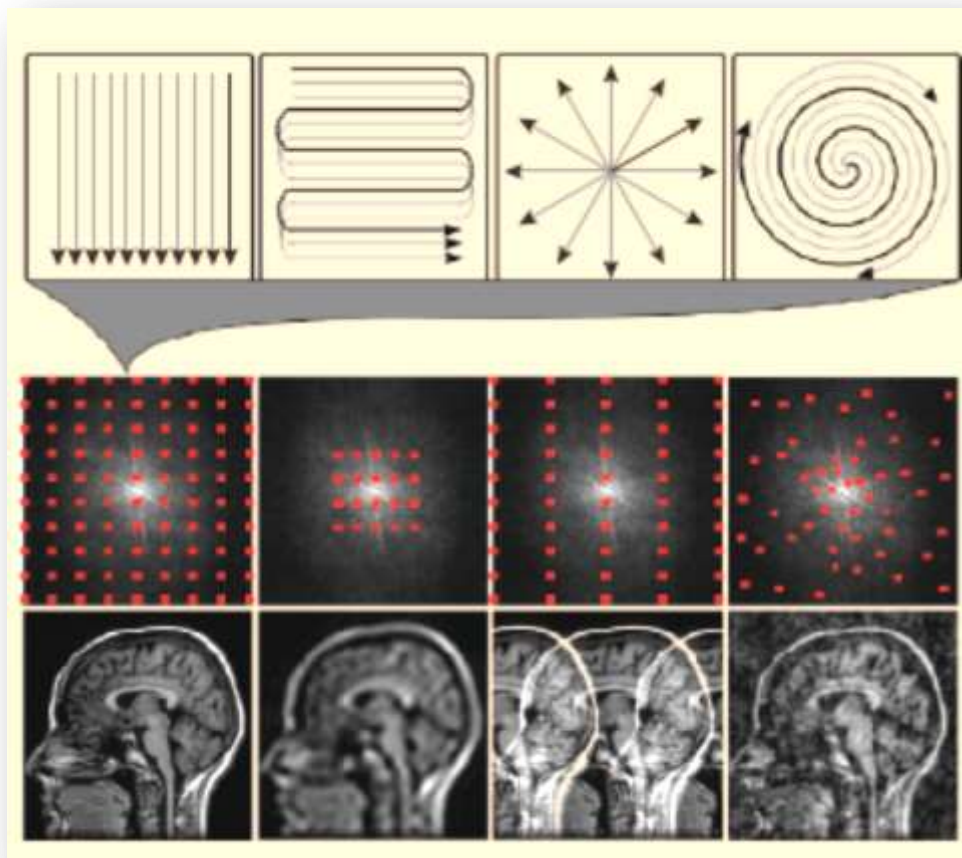


Figura 31 - Padrões de preenchimento e formas de amostragem do Espaço K . (Fonte Lusting, M. 2008). (215)

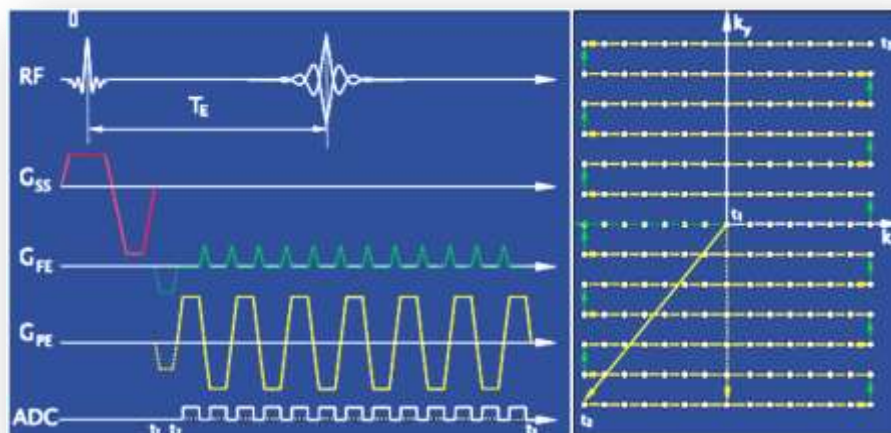


Figura 32 – Diagrama da Sequência EPI e modo “blipped” de preenchimento do Espaço K . (Baert, A., 2005). (216)

Verificamos no diagrama da figura 32 que ao aplicar-se o gradiente codificador de fase, cada eco varre uma linha do Espaço K . Se a aquisição de todo o Espaço K apresentado for adquirida com um único período de TR (como é o caso), a aquisição EPI toma a designação do fator de aceleração *single-shot*, SS-EPI (5).

Qualquer que seja a forma de preenchimento do Espaço K , com as sequências EPI, impõe-se que a leitura do sinal seja contínua, o que implica a aplicação de interpolações matemáticas dos valores matriciais do plano de Fourier, previamente à reconstrução da imagem final. (214)

4.3.2 Artefactos comuns em Difusão e Qualidade de Imagem

A Qualidade de imagem em RM depende de vários fatores tais como resolução espacial e de contraste, SNR e artefactos. (196), (214)

O sistema de aquisição transmite energia ao doente por via das bobinas emissoras de Radiofrequência. Essa energia é modulada e alterada pelos tecidos e campos magnéticos, para depois ser devolvida ao sistema e coletada em bobinas recetoras. Ao longo deste processo a energia é transformada e o sinal é recebido. Este sinal tem como ponto de partida uma secção bidimensional, espacialmente referenciada, e

previamente excitada para, através das técnicas de segmentação, produzir informação da anatomia tridimensional podendo, por vezes, produzir uma falsa informação. Quando se dá este registo incorreto, muitas vezes há na imagem, obliteração do sinal RM, mimizando diferentes patologias. Esta falsa informação representada na imagem é designada por artefacto. (217)

Os artefactos mais comuns na técnica de difusão são os associados principalmente às técnicas de aquisição rápida do tipo SS-EPI: Desvio químico; correntes de *Eddy*; *Nyquist (N/2) ghosting*; suscetibilidade; T2 Shine-through; e a reduzida banda de receção na direção da codificação de fase. (204)

O registo incorreto do sinal (artefacto) das imagens de RM tem efeitos deletérios sobre a resolução espacial, sobre a avaliação precisa da difusividade e nas estimativas da anisotropia. O erro de registo de sinal é causado por variações nas distorções geométricas e pelo desalinhamento resultante do mínimo movimento entre as várias medições. As distorções geométricas são ocasionadas pela falta de homogeneidade do campo B_0 , como resultado duma imperfeita calibração, causando diferenças nas propriedades magnéticas dos tecidos situados em áreas adjacentes. As correntes de *Eddy* induzidas pelo gradiente, por sua vez, alteram as propriedades de sensibilidade à difusão. (199)

As correntes de *Eddy* são correntes induzidas num condutor devido à presença de um campo magnético variável. No caso da RM a variação no tempo (*on/off*) demasiado rápida dos impulsos dos gradientes induz campos magnéticos flutuantes que distorcem o sinal RM, ocasionam artefactos de distorção geométrica na imagem designando-se este efeito pela influência das correntes de *Eddy*. (61)

Com o fim de corrigir os efeitos de distorção, o sistema de *hardware* executa a compensação dessas correntes conhecida como compensação de correntes de Foucault, no entanto, nalguns casos tal não é suficiente. Esta função do equipamento bem como a produção de correntes de *Eddy* está intimamente ligada com a performance do sistema de gradientes.

São conhecidos dois métodos diferentes de compensação de correntes de *Eddy*. Um método controla o efeito do gradiente de modo que a variação do campo magnético estático, induzida, seja a desejada. Uma segunda abordagem utiliza um conjunto adicional de enrolamentos de bobina em torno da bobina de gradiente principal. Esta última abordagem é designada por blindagem ativa do gradiente. Tipicamente os sistemas de RM atuais, possuem os dois sistemas de compensação das correntes de *Eddy*. (61)

São utilizados também algoritmos de processamento para a correção e alinhamento da distorção. Para a correção das distorções e variações de sensibilidade à difusão induzidas por correntes de *Eddy* são usados diferentes métodos. O primeiro método incide sobre funções de correlação cruzada para obtenção da imagem ponderada em difusão. O segundo método usa um mapa de inhomogeneidade de campo unidimensional nas direções de codificação de fase e de leitura, em cada corte e em cada direção. (199)

O movimento relacionado com o desalinhamento da imagem pode ser também ser melhorado com base em algoritmos, assumindo as diferenças de contraste e resolução espacial entre as imagens. (13), (177), (210), (199), (214)

Outro fenómeno bem conhecido é o T2 Shine-through que aparece como uma imagem de hiperintensidades devido ao prolongamento do tempo T2 e acentua as hiperintensidades nas imagens de difusão confundindo-se por vezes com lesões patológicas. Nesse caso é necessário avaliar todas as imagens T2, isotropia e anisotropia, ADC e também obter a sequência com um valor-*b* superior.

Os artefactos provocados pelas heterogeneidades do campo magnético ocorrem porque a intensidade magnética diminui à medida que o objeto em estudo se afasta do isocentro, provocando distorções na imagem e consequente perda de sinal. A aplicação de um gradiente *Z-Shimming* faz com que a aquisição seja repetida fazendo variar a amplitude do gradiente de alinhamento de fase. O gradiente induzido segundo a direção do corte varia espacialmente pelo que para diferentes regiões o valor ótimo do *Gz* (que minimiza as heterogeneidades) não tem igual amplitude.

O artefacto *Ghosting* caracteriza-se pelo surgimento de pontos deslocados na imagem, devido a fenómenos que fazem alternar os ecos pares e ímpares, o que corre em consequência dum Espaço K preenchido em “zig-zag”. O erro de fase é devido a imperfeições no *hardware*. Este artefacto induz severos artefactos no cálculo dos mapas ADC.

O artefacto de *Spiking* caracteriza-se por haver pontos no Espaço K com intensidade excessivamente alta surgindo na imagem como pontos mais brilhantes que podem induzir numa interpretação clínica errada. (9), (199)

O artefacto de desvio químico resulta das diferenças nas frequências de ressonância da água e gordura. Na sequência SS-EPI é produzido ao longo da direcção de codificação de fase.

A sequência SS-EPI é sensível aos artefactos de suscetibilidade, especialmente erros de fase e frequência devido a efeitos de suscetibilidade paramagnética. São frequentemente observados nas interfaces osso-tecido cerebral ou tecido cerebral-ar. No cérebro são frequentemente observados junto à base do crânio, nas mastoides ou seios peri-nasais. São mais graves ao longo da direcção de codificação de fase. (9), (210)

Para superar as limitações associadas à técnica SS-EPI podem-se aplicar várias estratégias: o FOV em direcção da codificação de fase que deve ser reduzido ao mínimo necessário para evitar *aliasing*; a banda recetora deverá ser ajustada no sentido de minimizar a distorção geométrica e o artefacto *Nyquist ($N/2$) ghosting*; deve-se tentar diminuir o comprimento do ETL da sequência EPI; usar um TE o menor possível; usar valores- b diferentes para a estimar o ADC e vários valores- b (pelo menos 2) para cálculo *bi-exponencial* para efeito da perfeita separação dos efeitos da difusão e da perfusão cerebral. (206), (196)

4.4 Técnica de Imagem Ponderada em Suscetibilidade (SWI)

A imagem ponderada em suscetibilidade (SWI) é uma técnica de aquisição e processamento de dados que combina os dados de fase e de magnitude para produzir uma imagem cujo contraste privilegia a sensibilidade do sangue venoso e do teor em ferro dos tecidos. (218)

Inicialmente designada por “High-Resolution Blood oxygen level dependent Venography” (HRBV), esta técnica foi desenvolvida por Haacke *et al.* em 2004, (219). Utiliza informação de fase e explora o fenómeno da suscetibilidade às inhomogeneidades locais do campo magnético B_0 tendo um TE suficientemente longo ($\cong 40\text{ms}$, com 1,5T) para enfatizar as diferenças de suscetibilidade entre os tecidos cujos spins precessam em fases diferentes. (119) A sequência é do tipo T2* 3D GE com compensação do fluxo em todas as direções sem que o decaimento seja sujeito a um impulso de alinhamento de fase.

A obtenção de diferentes suscetibilidades em relação a duas substâncias com diferenças muito subtis é difícil de conseguir e a sua maximização através de longos TE maximiza também os efeitos de *background* causados pelas interfaces ar/tecido levando a consideráveis perdas de sinal nessas zonas. Para minimizar estes efeitos, e na impossibilidade de usar campos magnéticos mais elevados podemos reduzir o tamanho do *voxel* de modo que a variação de fase do parênquima cerebral, ou de outros campos interferentes, seja reduzida para menos de 2π em cada *voxel* ou ainda substituir a técnica por uma sequência multi-ecos de alta resolução. (128) Existem estudos que revelam a introdução duma filtração homódina aplicada diretamente na reconstrução dos dados das imagens de fase. (218)

Trata-se duma técnica com características particulares essencialmente assentes no pós-processamento mais do que na aquisição. (117) A SNR é incrementada nos equipamentos de 3T para além de permitir reduzir consideravelmente o TR e o TE reduzindo por conseguinte o tempo de sequência. (210)

A tipologia de sequência faz com que se torne muito sensível às diferenças das propriedades diamagnéticas e paramagnéticas dos tecidos, nomeadamente ao sangue

venoso devido à sua desoxigenação, aos eventos hemorrágicos agudos devido à desoxihemoglobina e aos eventos hemorrágicos crônicos devido à presença de hemossiderina. É ainda altamente suscetível aos tecidos com presença de ferro sob a forma de ferritina. (210) As substâncias paramagnéticas evidenciam uma suscetibilidade magnética positiva e tendem a suprimir o sinal RM enquanto as substâncias diamagnéticas manifestam o sinal numa forma expressiva pois têm uma suscetibilidade negativa em relação ao alinhamento do dipolo magnético. (117), (133)

Esta técnica só é possível com o ferro porque as mudanças de fase entre os tecidos com e sem ferro têm uma alta frequência espacial. (218) Durante a aquisição são produzidos dois tipos de imagens: as que resultam de informação de fase filtradas com um filtro passa-alta criando uma máscara e as que resultam da informação em magnitude. (210)

A técnica SWI requer várias etapas de aquisição e de pós processamento de dados para a produção das imagens SWI e a sua transformação opcional em imagens de projeção de intensidade mínima (mIP).

A primeira etapa do processamento pode ser obtida através da aplicação dum filtro passa-alta para filtrar as baixas frequências espaciais dos tecidos de fundo ou, em alternativa, aplicar um filtro passa-baixa em primeiro lugar e dividir a imagem original pela resultante afim de criar o efeito de filtro passa-alta numa imagem de fase corrigida. (218) (Figura 33)

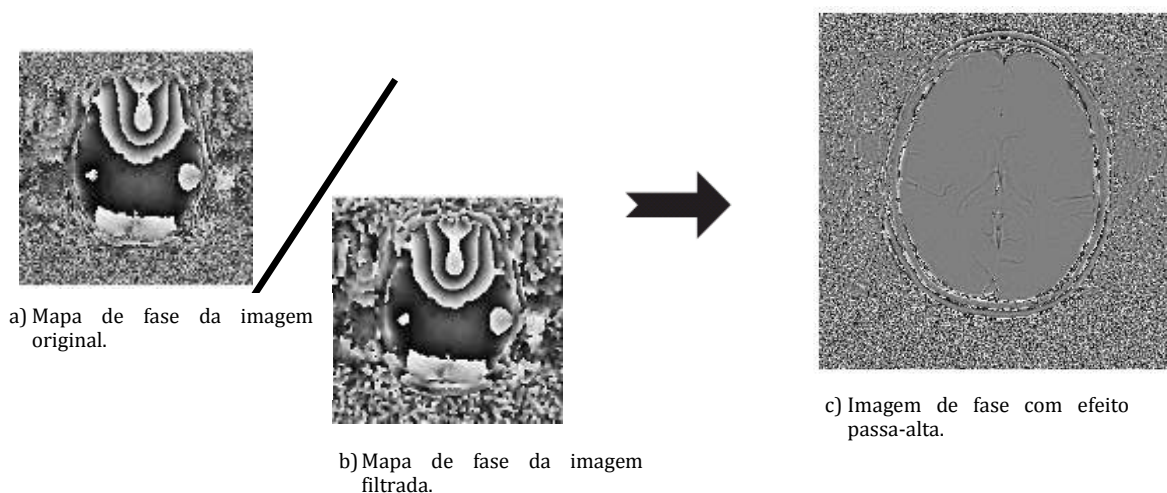


Figura 33 - Esquema representativo da obtenção da imagem de fase corrigida. (Fonte: Haacke, M. 2004). (218)

Numa segunda etapa, a partir desta imagem de fase corrigida, produz-se uma máscara de fase. É geralmente aplicado o seguinte procedimento para a obtenção dessa máscara:

Se a fase mínima de interesse for $(-\pi)$ a máscara de fase será desenhada segundo a função $f(x) = [\varphi(x + \pi)] / \pi$ para fases < 0 , onde $\varphi(x)$ é a fase no local x . Ou seja, esses *pixels* com fase $(-\pi)$ vão ter o sinal completamente suprimido na imagem de magnitude e aqueles com fase entre $-\pi$ e 0 serão suprimidos apenas parcialmente porque a máscara de fase, $(f(x))$ resultante, assume valores que se encontram entre zero e um. Para além de serem eliminados os artefactos de *aliasing* esta é uma máscara de fase negativa aproveitando as fases negativas que se manifestam a partir dos tecidos ricos em ferro. (117), (218)

A imagem de magnitude é depois multiplicada várias vezes pela máscara de fase anteriormente adquirida para a obtenção da imagem final. (219) Poderá ser multiplicada tantas vezes quanto mais diferenças no contraste da imagem de magnitude se pretende obter. (218)

Pode ser aplicado qualquer número inteiro na multiplicação das imagens de fase ampliadas e normalizadas, pelas imagens de magnitude. Este processo originará a

formação da imagem de magnitude $[\rho(\mathbf{x})]$ ou uma nova imagem $f^m(\mathbf{x})\rho(\mathbf{x})$ com diferentes contrastes. Podem ser definidas outras máscaras para realçar diferenças de fase positivas. Se a fase máxima de interesse for (π) , então a máscara de fase será desenhada segundo: $g(\mathbf{x}) = [\pi - \varphi(\mathbf{x})]/\pi$ para fases ≥ 0 . Neste caso diz-se ser uma máscara de fase positiva. (218)

O objetivo da técnica de pós-processamento é produzir imagens de hiposinal e de baixo contraste, a partir das imagens de fase e maximizar uma significativa diferença sobre a magnitude. (117)

Final e opcionalmente, tendo em conta o tipo de avaliação a fazer, pode ser obtida a imagem em mIP como resultado duma projeção bidimensional a partir de um conjunto de secções de imagens SWI processadas e onde cada *pixel* corresponde à intensidade mínima de sinal calculada.

Este estudo utilizou, para a medição da concentração média de ferro, imagens de máscara de fase negativa.

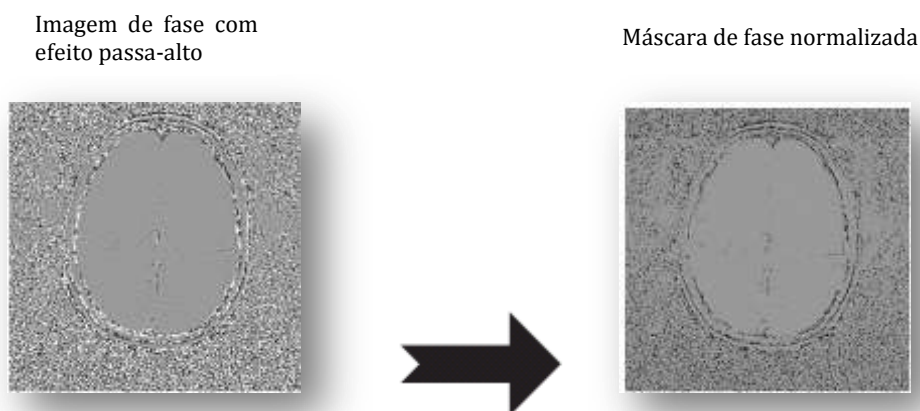


Figura 34 - Exemplo de uma imagem de fase e a sua transformação numa imagem normalizada com realce das fases negativas. (Fonte: Haacke, M. 2004). (218)

4.5 Técnicas de Quantificação na Semiologia do Envelhecimento Cerebral

A função quantificação por RM (qRM) esboça um elo entre a imagem estrutural e as interrogações da neurobiologia pois permite estudar o cérebro vivo e contido no crânio. Assim sendo, vai para além da interpretação da morfologia conformando uma sonda *in vivo* para a função. (220)

Os estudos de quantificação começaram a ser difundidos nos anos 70 depois da ampla aplicação da TC ao estudo cerebral numa tentativa de relacionar a atrofia, a idade e a demência. (115), (221) Antes da implementação da TC o diagnóstico da atrofia cerebral era feito com base na demonstração do aspeto em forma de noz, mais ou menos moldada, na pneumoencefalografia. (222) Os primeiros estudos empregavam metodologias observacionais de classificação por grupos e estudos de caso-controlo com ou sem diagnóstico clínico de demência. Usavam medidas lineares, classificação por observação direta, decalque das formas ou empregavam a planimetria de área por contagem de *pixel*. Posteriormente estes estudos foram contestados devido à pouca fiabilidade dos métodos, erros de medida e efeito do artefacto de volume parcial. Assim, as medidas lineares foram dando origem a avaliações volumétricas sendo que as áreas anatómicas avaliadas eram preferencialmente os ventrículos e o espaço subaracnóideu - sulcos e fissuras. (115), (223)

Para a determinação do volume cerebral eram utilizadas técnicas obtidas com base na soma da área total do parênquima cerebral, determinada pela contagem de *pixels* dentro duma região de interesse, multiplicado pela espessura de corte e espaço entre cortes. Porém, eram necessárias correções do procedimento e ficava-se na dúvida se o desempenho cognitivo do indivíduo estava na verdade, relacionado com o volume do cérebro ou se esse resultado dependia de erros associados com o método de avaliação. (166)

A expansão do sistema ventricular está relacionada com o grau de atrofia. Um dos métodos descritos para avaliação da relação entre o volume cerebral e as dimensões do sistema ventricular é o índice de Evan. Este índice obtém-se em planos axiais nos quais exista boa discriminação entre os limites dos ventrículos e o tecido cerebral adjacente. A razão entre a largura máxima ventricular frontal e o diâmetro transversal do crânio é o valor do índice de Evan. Um valor de 0,3u.a. ou superior é considerado

como indicativo de ventriculomegália. (109) Existem outras medidas possíveis de determinar tais como as apresentadas nas figuras 35 e 36. (114), (115)

Mesmo que não se verifique evidência macroscópica de estenose do aqueduto de *Sylvius* ou outra alteração no circuito do LCR, as imagens de RM obtidas nas ponderações em que o LCR aparece com um contraste oposto ao do parênquima cerebral e orientadas espacialmente segundo os planos sagital, coronal e axial, poderão constituir um elemento de avaliação credível da expansão ventricular em relação com a idade, através de um conjunto adicional de indicadores de medida, nomeadamente: (113), (224), (225)

- i) Índice de Evan $\geq 0,3$ u.a.;
- ii) Dimensões alargadas dos cornos temporais dos ventrículos laterais não totalmente atribuíveis a atrofia do hipocampo;
- iii) Um ângulo caloso $\geq 90^\circ$

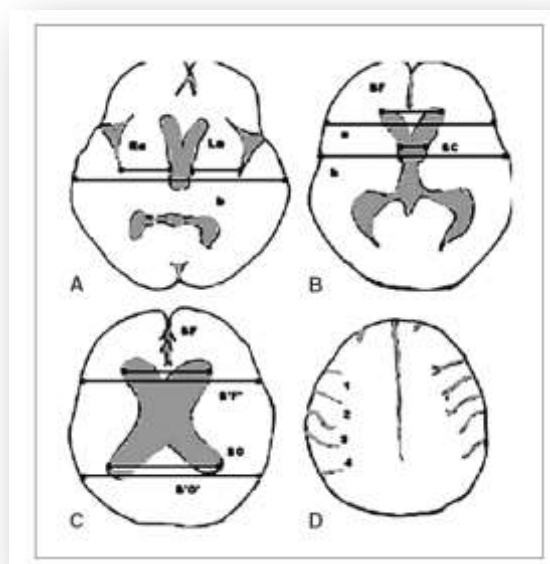


Figura 35- Índices ventriculares. Bi-frontal e bi-occipital (C), distância entre o terceiro ventrículo e as valas sílvicas (A); índice bi-caudado (B) e índice dos sulcos corticais (D) segundo Chatzidakis (2008). (114)

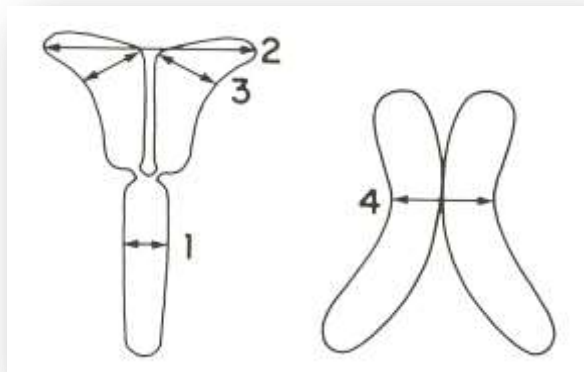


Figura 36 - Avaliação linear do sistema ventricular proposto por Gado (1983). Largura do 3º. Ventrículo (1); Largura bi-frontal (2); Largura do caudado (3); Largura combinada de ambos os ventrículos (4). (Fonte: Gado, M.,1983). **(115)**

Para avaliação da morfometria ventricular, existem descritos outros índices tais como o índice bi-frontal e bi-occipital (C), a distância entre o terceiro ventrículo e as valas sylvicas (A); o índice bi-caudado (B) e o índice dos sulcos corticais (D) tal como descrito por Chatzidakis *et al.* em 2008. (114) (Figura 35)

Alguns autores defendem que a análise morfométrica quer seja linear bidimensional ou por estereologia (3D), quando isolada sem uma classificação visual, não confere precisão ao método de avaliação enquanto que ambos os métodos combinados aumentam a sensibilidade e especificidade da classificação.

As medidas morfométricas por volumetria manual são obtidas através da delineação de regiões de interesse (ROI - *Regions of Interest*) enquanto os métodos de processamento automático *voxel-a-voxel* operam transformações nas imagens para que as mesmas sejam analisadas estatisticamente. Os métodos de delineamento manual são mais dirigidos a uma estrutura específica de tamanho reduzido e estão frequentemente envolvidos em estudos fisiopatológicos. (107)

Muitos dos estudos adotam avaliações regionais do cérebro para predição, correlação e distinção da Doença de *Alzheimer* de outros tipos de demência.

Especificamente para a avaliação da atrofia cerebral global do idoso normal podem ser aplicadas as escalas visuais convencionais, tal como a escala de quatro pontos

proposta por Pasquier, [0-4], que classifica desde **0** - *sem atrofia*, **1** - *abertura moderada dos sulcos*, **2** - *atrofia dos giros* e o grau **3** - *com atrofia em “lâmina de navalha”*. Esta classificação deve ser feita em planos axiais, acima dos corpos dos ventrículos laterais em ponderação T1 ou em FLAIR T2. (70), (168)

São relatadas alterações ligeiras do volume cerebral quando há abertura periférica dos sulcos. As alterações moderadas são observadas quando existe aumento do comprimento da trajetória do sulco até uma posição mais profunda e a atrofia grave revela-se quando é presente um estreitamento giral. (Figura 37) (115), (168), (221)

Para a atrofia focal, como por exemplo do lobo temporal medial, (70) as escalas mais utilizadas são a avaliação visual qualitativa traduzida numa escala de 5 pontos obtida a partir dos planos coronais em T1, onde são avaliados a largura da fissura coroideia, a largura do corno temporal e altura do hipocampo. Pode também ser avaliado quantitativamente o hipocampo através das medidas lineares do seu diâmetro e segundo a proposta de Scheltens *et al.* e Galton *et al.* poderá ser ainda estimado o córtex entorinal e o giro temporal inferior. (70), (99)

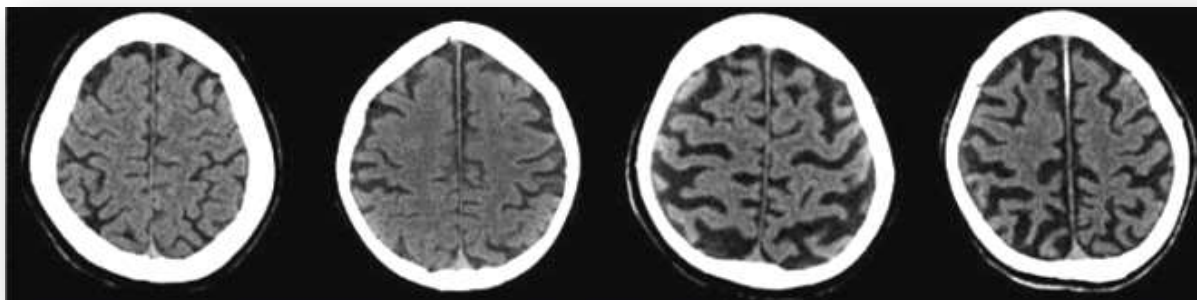


Figura 37 - Em imagem de TC, ilustração dos graus 0-3 (da esquerda para a direita) de atrofia cortical segundo a escala de 4 pontos de Pasquier para avaliação da atrofia global no idoso normal segundo Mortimer et al, 2013. **(168)**

Para avaliação da atrofia parietal posterior, a escala de 4 pontos proposta por Koedam é a mais difundida. (70), (95), (105), (168), (112)

A escala visual desenvolvida e testada por Koedam *et al.* em 2011 é apresentada como uma ferramenta robusta na avaliação da atrofia posterior. A escala avalia as seguintes estruturas anatômicas por orientações espaciais:

Orientação sagital: Existência de alargamento do sulco cíngulado posterior e sulco parieto-occipital, e atrofia do precúneos, considerando as imagens sagitais paramedianas.

Orientação axial: Existência de alargamento do sulco cíngulado posterior e dilatação sulcal nos lobos parietais observados nas imagens axiais.

Orientação coronal: ampliação do sulco do cíngulo posterior e dilatação dos sulcos dos lobos parietais em imagens coronais. (70), (226)

Esta escala nos seus *scores* mais elevados também pode representar um valor preditivo positivo para as demências. Particularmente a atrofia do giro precúneos é característica da doença de *Alzheimer*. Esta escala avalia a atrofia parietal em planos sagitais, axiais e coronais nomeadamente o alargamento dos sulcos cíngulado posterior e parieto-occipital em relação à atrofia do precúneos entre os graus 0 e 3. (168), (226)

Quando são obtidas diferentes pontuações em diferentes orientações espaciais, o resultado final da classificação desta escala deve considerar a pontuação mais elevada. A escala foi recentemente quantitativamente validada por métodos ortogonais semi-automatizados de normalização e segmentação *Voxel Based Morphometry* (VBM) e os resultados apontaram para que a escala visual de atrofia posterior é válida, precisa e reflete com fiabilidade a atrofia da substância cinzenta nas regiões parietais tornando-a uma ferramenta útil no diagnóstico radiológico da demência. (227)

O método da variante fronto-temporal é caracterizado por atrofia dos lobos frontais e temporais com um gradiente de assimetria antero-posterior, apresentando-se muitas vezes com um dos lados em que o fenómeno é mais acentuado. (103), (226)

Grossman *et al.* (2007) utilizaram a escala de classificação visual em RM para avaliação da atrofia frontal. Esta avaliação produziu resultados concordantes entre a progressão do declínio cognitivo e o grau de atrofia frontal ventro-medial apresentado

uma forte correlação entre o *deficit* de função e o *deficit* cognitivo permitindo assim distinguir os indivíduos com atrofia frontal dos casos com atrofia temporal. A avaliação correta da atrofia fronto-temporal permite distinguir estes indivíduos dos que sofrem de condições progressivas degenerativas, nomeadamente doença *Alzheimer*, devido à eminente necessidade de aplicação de condições de tratamento específicas dirigidas. (169) Nos doentes com DFT (Demência Fronto-Temporal) na forma variante devem ser convenientemente escrutinados nas áreas orbito frontal e fronto-medial. (70), (169), (228), (229)

Coexistem outras formas de avaliação indireta da atrofia através das dimensões do sistema ventricular vs dimensões do parênquima cerebral por estereologia. Estes métodos analisam volumes e operam através da aplicação de algoritmos de segmentação e normalização espacial dos dados. Um dos métodos mais referidos na literatura é através da aplicação *Voxel Based Morphometry* (VBM), desenvolvida por *Ashburner and Karl Friston* em 2000. Na sua proposta a aplicação VBM é operada através do programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM) que funciona sobre a plataforma do programa MatLab. (107), (230), (231)

Um outro método muito divulgado é o *FreeSurfer* que opera através da FSL.

A escolha destes índices deveu-se à sua prática aplicabilidade na rotina clínico-imagiológica e a sua fiabilidade para com o objetivo da quantificação do sistema ventricular.

4.6 PROCEDIMENTO EMPÍRICO

Nesta secção foram determinados os parâmetros de imagem associados ao envelhecimento cerebral e aos fatores de risco vascular, nomeadamente valores de ADC, Iso e Anisotropia e a sua relação com a faixa etária, género e presença de fatores de risco vascular. Caracterizou-se a condição de existência, na imagem, de *status* lacunar numa amostra de 134 utentes.

Através da aplicação SPIN™ determinou-se o valor da concentração de ferro na substância cinzenta dos núcleos da base em 30 sujeitos procurando acrescer melhores conhecimentos neste âmbito e perceber a funcionalidade da aplicação informática para esta avaliação.

Previamente investigou-se o valor-*b* mais adequado, de entre os valores de $b=500$, 1000, 2000 e 3000 s/mm², em imagens sem e com patologia, analisadas quantitativamente (IS, RSN, CNR e CR) e qualitativamente por observação visual em relação à definição, evidência e contornos das lesões.

Descrevem-se os métodos e recursos desenvolvidos em resposta aos objetivos e que permitiram desenvolver o trabalho de campo aplicado nesta vertente, dirigido a cada um dos parâmetros, referidos na secção 3.4 característicos do envelhecimento cerebral e determinados pelo estudo de Roterdão, que aqui relembramos: perda de volume cerebral; aumento dos espaços peri-vasculares de *Virchow-Robin*; atrofia do hipocampo; ectasia do sistema ventricular e dos sulcos corticais; diminuição da espessura do corpo caloso; presença de lesões na SB; presença de enfartes lacunares e um aumento da concentração de ferro na substância cinzenta basal. (70)

4.6.1 Métodos e Recursos

A análise seguiu uma metodologia prévia de avaliação clínico-imagiológica dirigida aos casos referenciados para estudo por RM crânio-encefálica ao Centro de Radiologia de Tomar. Os casos responderam aos critérios de inclusão no estudo, ou seja, previsíveis de esteios clínicos vículo-oclusivos ou vículo-restritivos com evidência

de fatores de risco vascular, nomeadamente com doença vascular e microvascular e indicadores positivos de hipertensão arterial e diabetes do tipo II. Foram apenas considerados os fatores de risco clínico e desprezados os associados às variáveis sócio - culturais, comportamentais ou de estilos de vida.

Tratou-se duma amostra não probabilística obtida pela recolha de casos consecutivos entre o intervalo temporal de 5 anos [2008 a 2013] em cujas unidades amostrais - “indivíduo proposto para RM cerebral por diagnóstico provável de perda de memória ou *deficit* das funções executivas e cognitivas” havia a presença no todo, ou em parte, dos critérios de inclusão acima referidos.

A amostra foi originária duma população residente na região do Médio-Tejo. Trata-se duma Unidade Territorial de nível 3 - NUTS III - com uma demografia de 220 660 habitantes, segundo os censos de 2011. Os concelhos que abrange são Abrantes, Alcanena, Constância, Entroncamento, Ferreira do Zêzere, Mação, Ourém, Sardoal, Tomar, Torres Novas, Vila Nova da Barquinha, Sertã e Vila de Rei. Devido à anonimização prévia dos dados não foi possível identificar a estratificação da amostra por concelho de proveniência.

Todos os casos em estudo têm em comum imagens das ponderações T1, T2, T2 FLAIR, e ponderação em Difusão (DWI), alguns incluem outros tipos de técnicas tais como a técnica TOF para estudo vascular, SWI para estudo da vascularização venosa cerebral e da concentração média de ferro ou da presença de outras substâncias com efeito de suscetibilidade magnética. Podem ainda ser encontradas outras sequências de imagens com protocolos dirigidos, porém, não considerados nesta investigação.

Os indivíduos, de raça caucasiana, foram estudados em conjunto ou em sub-amostras cujos critérios de segmentação foram a idade: <64 anos, [65-89] (idosos) e >90 anos (muito idosos).

Efetuaram-se avaliações morfométricas lineares (2D) e volumétricas por estereologia de segmentação e normalização espacial.

Aplicou-se separadamente a avaliação do lobo frontal, do índice de Evan, do índice Caloso e do ângulo Caloso, através de morfometria por medidas lineares e por

classificação ponderada. Para o lobo frontal foram feitas avaliações pela aplicação da escala de atrofia adotada por Grossman *et al.* (2007). Essa avaliação foi validada pela classificação visual da imagem tridimensional obtida através da aplicação *3D Slicer*. Para as dimensões do CC foi utilizado o índice proposto por Figueira *et al.* (2007) validado pela medida de volume obtida pelo *FreeSurfer* operado pelo MIBCA.

De acordo com a semiologia imagiológica presente na imagem classificaram-se em cérebro do idoso bem-sucedido; e cérebro normal do idoso. (2)

Dum total de 270, foram selecionados 134 casos conforme os critérios definidos na secção 4.6.1. Analisaram-se 154 variáveis independentes e 18 também independentes mas recodificadas a partir das primeiras. [APÊNDICE XX e XXI (Tabelas A,B e C)]

A opção tomada em relação aos testes estatísticos aplicados teve em consideração o cumprimento dos pressupostos das distribuições para o valor das variáveis nomeadamente a normalidade em torno do valor médio obtido pelos testes de ajustamento de *Kolmogorov-Smirnov*, e a homogeneidade de variâncias.

As afirmações quanto à direção e força das correlações seguiram a ponderação proposta por Cohen & Holliday (1982).

Considerou-se uma probabilidade de erro tipo I (α) com significância ao nível 0,05 ou 0,01.

Após apreciação das imagens da RM, e consultado o relatório clínico, predominaram os fundamentos imagiológicos de:

- atrofia difusa de predomínio cortical e subcortical pré-frontal;
- impressão diagnóstica de ectasia ventrículo-sulcal;
- *status* lacunar e crivado com ou sem padrão microvascular sobretudo dos centros semi-ovais e substância cinzenta basal;
- gliose e leucopatia;
- *leukoaraiosis* de causa vascular.

4.6.2 Hipóteses de Estudo

Baseando-nos na revisão de literatura foram consideradas algumas proposições que distinguimos como essenciais na condução das opções metodológicas.

Assim, com vista à resposta dos objetivos do estudo, orientados para o estudo do cérebro do idoso, foram assumidas algumas hipóteses que dirigiram a análise dos dados e a seleção dos métodos de análise.

- Na RM estrutural a prevalência de patologia vascular sugere a necessidade de determinação e classificação das lesões vasculares. (70)
- A maioria das alterações associadas ao fenómeno do envelhecimento cerebral tem relação com os fatores de risco vasculares. (102)
- Os sinais imagiológicos de envelhecimento cerebral estão relacionados com o grupo etário. (2), (70), (159), (113), (130), (131), (184), (185)
- A presença de fatores de risco vascular está associada à diminuição de volume das estruturas anatómicas cerebrais. (105)
- A concentração média de ferro (^{26}F) na SC basal varia com o grupo etário, género e hemisfério cerebral. (119), (128)
- Os valores do ADC tendem a aumentar com a idade. (87), (106), (185), (232)
- Os valores de ADC são preditivos dos fatores de risco vascular. (102), (152)
- Os métodos de cálculo por estereologia e as medidas bidimensionais têm resultados complementares. (107), (114)

4.6.3 Variáveis de Aquisição de Imagem

Uma das especificidades da RM face a outros métodos de imagem médica é a condição de um conjunto considerável de variáveis de aquisição de imagem, coerentes entre si e de acordo com o tipo de técnica, características do doente, patologia em estudo, equipamento e restante tecnologia.

As imagens foram obtidas num equipamento de RM modelo ACHIEVA, [1,5T] (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) e com uma bobina de transmissão com

deteção do sinal em paralelo, do tipo SENSE-Head/Neck para crânio com condensadores longitudinais.

Os dados foram gravados em CD-Rom num formato compatível com o *software* Philips *Dicom Viewer* versão 2.6.1. Em termos dos parâmetros de segurança referem-se os valores máximos registados: O SAR foi, em média, de 0,48W/kg, para um doente de 80Kg, e o ruído medido dentro do túnel foi de 61,1 dB.

Apresentamos, em forma de tabela, as variáveis utilizadas para cada tipo de técnica. (Tabela 6)

Tabela 6 - Variáveis do protocolo de aquisição para as imagens RM ponderadas em difusão e T1w.

Técnicas / sequências		
Variáveis do protocolo	Ponderação em Difusão	Ponderação em T1w
Tipo de sequência de pulso	dDifusão-HR CLEAR	T1
Técnica	SS-EPI	FFE
Orientação espacial	TRA	SAG
TR (ms)	6272	127,6
TE (ms)	100,7	1,97
FA (°)	90	80
ETL (n.º)	0	0
NSA (n.º)	2	6
Percentagem amostral (%)	80	80
Espessura de corte (mm)	3	5
Intervalo entre cortes (mm)	0,3	0,5
Valor-b (s/mm²)	0 e 1000	—
FOV (mm)	248	256
Banda recetora (Hz)	1049,9	210,52
Matriz de aquisição (n.º. píxeis)	216 x 129	224 x 179
Pixel spacing (dpi/ppi)	1,1	0,97
Correção do batimento cardíaco	Detetor de dígito	--

Legenda: (TR) - Tempo de repetição; (TE) - Tempo de Eco; (FA) - Ângulo de Rotação (NSA) - Número de aquisições; (ETL) - Número de ecos por TR; (FOV) - Campo de visão.

4.7 Procedimentos de Avaliação e Medida

Na literatura são descritas duas condições associadas à idade evidenciadas pelos exames de imagem: O “usual brain ageing” que interpretamos pelo envelhecimento normal do cérebro com alterações na imagem e sem que se manifestem quaisquer outros sinais clínicos e o “successfully brain ageing” que traduzimos pelo cérebro do idoso bem-sucedido sem aparência de qualquer sinal patológico clínico ou imagiológico. (2), (70)

Seguindo a teoria de Barkof em (2011) os achados de imagem relacionados com a idade, nos casos de envelhecimento de cérebro normal são os descritos na secção 3.4. sob o título de - *Envelhecimento cerebral e cérebro do idoso normal*. (70)

A seleção dos métodos e escalas aplicadas, de entre os vários métodos existentes, prendeu-se com a sua mais fácil e direta utilização bem como a sua aplicação aos sistemas de aquisição de imagem em ambiente clínico. Poderão assim mais facilmente ser integrados na rotina imagiológica.

Assim, no presente estudo, foram aplicadas as seguintes avaliações por escalas visuais, medidas morfométricas lineares, estatísticas volumétricas de segmentação virtual por estereologia e estimativa de ferro por grama de tecido cerebral:

- i. Avaliação da intensidade de sinal, com recurso ao *Image J™*, nas imagens em $b=0$, anisotropia em X, Y, Z, Isotropia e ADC, obtidas pela sequência ponderada em difusão;
- ii. Determinação do índice de Evan pelo *cerebrum-ventricular index system*; (110), (113)
- iii. Determinação do ângulo caloso, através de morfometria por medidas lineares;
- iv. Determinação da atrofia do lobo frontal pela escala visual de atrofia proposta por Grossman *et al.* (2007), cujos resultados foram validados pela avaliação estatística dos volumes da região pré-frontal após parcelização e segmentação por *FreeSurfer* sob Matlab operado pelo MIBCA; (169), (228), (229)

- v. Determinação das dimensões do CC através do índice proposto por Figueira *et al.* (2007) validado pela estatística de volume da mesma estrutura obtida pelo *FreeSurfer* sob Matlab operado pelo MIBCA; (233), (234)
- vi. Determinação do padrão giral frontal e classificação da imagem tridimensional obtida através da aplicação *3D Slicer* a partir dos dados segmentados pela aplicação *FreeSurfer*;
- vii. Quantificação da concentração de ferro na substância cinzenta basal pela aplicação *Spin™*; (133), (176), (235)
- viii. Avaliação do valor-*b* ótimo; (67), (64)
- ix. Classificação das hiperintensidades da SB segundo a classificação de Fazekas, F. 1987; (150), (159)
- x. Avaliação das HSB através do reconhecimento automático pela aplicação GUIAL.

4.7.1 Determinação da Anisotropia em X, Y e Z, Isotropia e ADC

Para a leitura de sinal e processamento de imagem foi usada a aplicação *Image J™*, versão 1.48q java 1.6.0_05 em modo [32- *bit*]. O *ImageJ* é um *software* livre e intuitivo escrito em Java que possui as ferramentas de análise e processamento de imagens necessários à metodologia de análise adotada.

Cada caso foi explorado através das imagens em formato DICOM e, sem prejuízo duma análise detalhada a partir da sequência de imagens ponderadas em difusão, todas as sequências presentes, em cada exame de RM, foram analisadas em concordância com os fundamentos imagiológicos descritos no ponto 4.6.1.

Inicialmente as imagens foram avaliadas na sua forma bruta, após o que sofreram análise e processamento para, ao voltarem a ser quantificadas, permitirem evidenciar, de forma mais clara, a patologia subjacente. É apresentado um exemplo da leitura do valor de *pixel* e a forma como o conjunto de valores foi alterado após a aplicação dos filtros de suavização. Figura 38 a) e b) A matriz apresentada reflete o conjunto dos

valores de *pixel* do ROI desenhado na imagem e os valores em fundo cinzento indicam a posição do *pixel* central na matriz.

Foram avaliadas 3 áreas anatómicas: Fronto – calosa, região talâmica e centros semi-ovais. A justificação da escolha das áreas deveu-se à topografia das mesmas relativamente às zonas de interesse do estudo. Na avaliação da concentração de ferro foram considerados o Núcleo Caudado, *Putamen*, Substância *Nigra*, Núcleo *Rubro*, *Globus Pallidus* e Tálamos óticos. Tal como já referido as fibras do rostro do CC estabelecem conexões entre regiões frontais, mediais e orbitárias, e o joelho conecta os lobos frontais - regiões pré-frontais - e projeção axial paralelas à linha bicomissural.

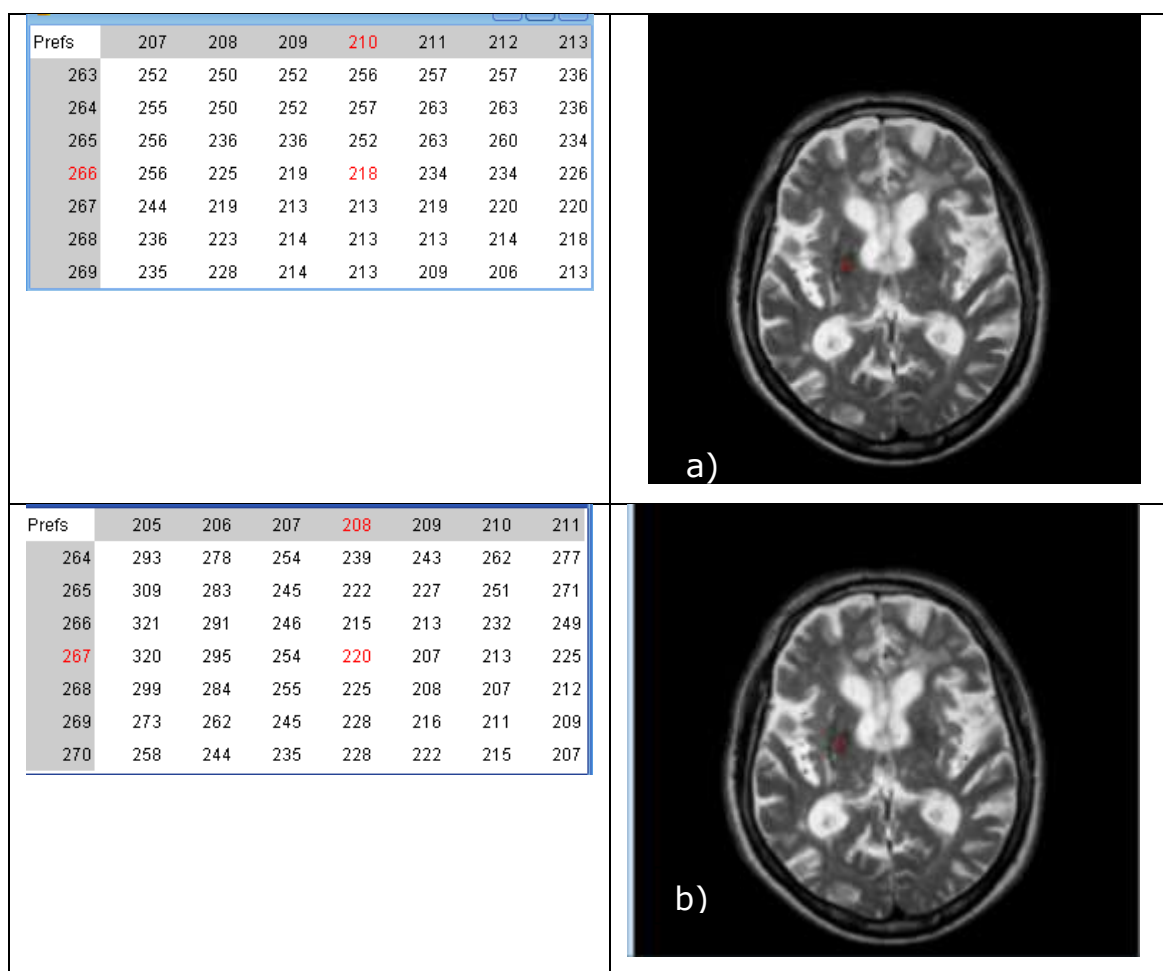


Figura 38 a) e b) - Exemplo da distribuição dos valores do sinal num *pixel* antes e após aplicação do filtro de suavização. (Fonte: Autor)

O plano escolhido teve em conta a observação do joelho do CC e o estriado. Para avaliação do centro semi-oval escolheu-se a imagem imediatamente acima àquela em que se observa o teto do corpo dos ventrículos laterais.

As imagens das sequências Difusão e ADC foram separadamente carregadas da base DICOM para a aplicação *Image J™*, por se apresentarem em sequências de imagens independentes. Foram depois convertidas em sequência de imagens pelos seguintes procedimentos: *Image > Stacks > Image to Stack*. Para magnificação da (escala1) e minimização do erro de medida foram ajustadas para escala 2 com valores X (2,0) e Y (2,0). Os *pixels* em altura e largura foram fixados em 448 e em profundidade 96. Para maior reprodutibilidade quanto aos dados originais foi selecionada a interpolação bicúbica.

Quando necessário foi ajustada a janela e o nível de cinzentos tomando como referência as imagens de $b=0$ e de Isotropia. Do mesmo modo as imagens do mapa ADC foram também ajustadas em termos de janela e nível, selecionando a opção automática de correção como mostra a figura 39.

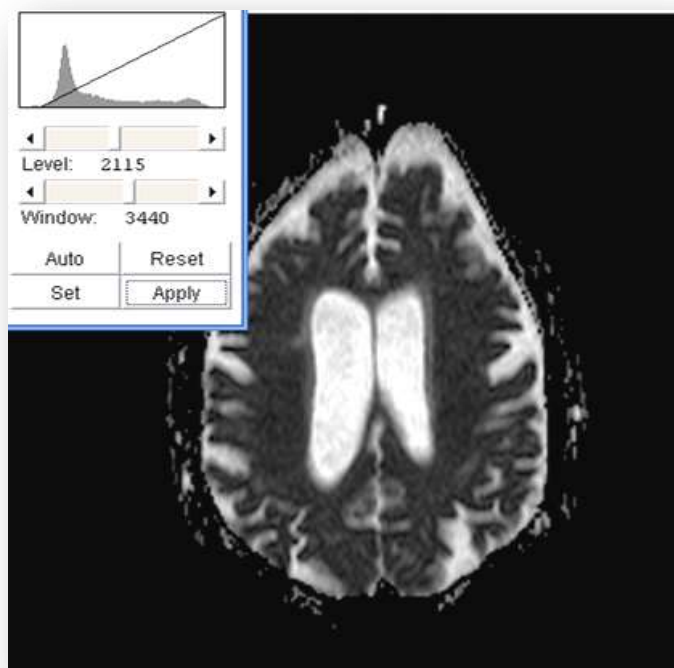


Figura 39 - Procedimento de ajuste de janela e nível no mapa ADC. (Fonte: Autor)

A largura de janela assumiu o intervalo de valores [2500-3200] e o nível de [990-2800]. Às imagens em anisotropia, obtidas desde o plano que passa pela linha bicomissural até ao plano acima dos centros semi-ovais, foi aplicado o filtro de suavização pela média com um raio de 3 *pixel*. O gráfico da figura 40 é a demonstração dos perfis de intensidade de sinal numa sequência de imagens através da função “Interactive 3D surface Plot v2.22”. Ao analisar os valores obtidos a partir do eixo x e y verifica-se que houve uma redução visível dos picos de maior intensidade. [Figuras 40 A) e B)].

As imagens foram previamente ajustadas por normalização do sinal para que as variações inerentes ao paciente ou ao processo de aquisição não interferissem com o resultado da medida. Como o tempo de relaxação T1 do LCR é três a quatro vezes mais longo do que o tempo de relaxação da SB e a sua densidade protónica é aproximadamente 50% maior, isto torna o valor do sinal do LCR mais constante e menos sujeito às variações acima descritas. Foi, por isso, considerado o valor do sinal do LCR para normalização do sinal nas imagens em $b=0$, nos três eixos da anisotropia e na isotropia. (103)

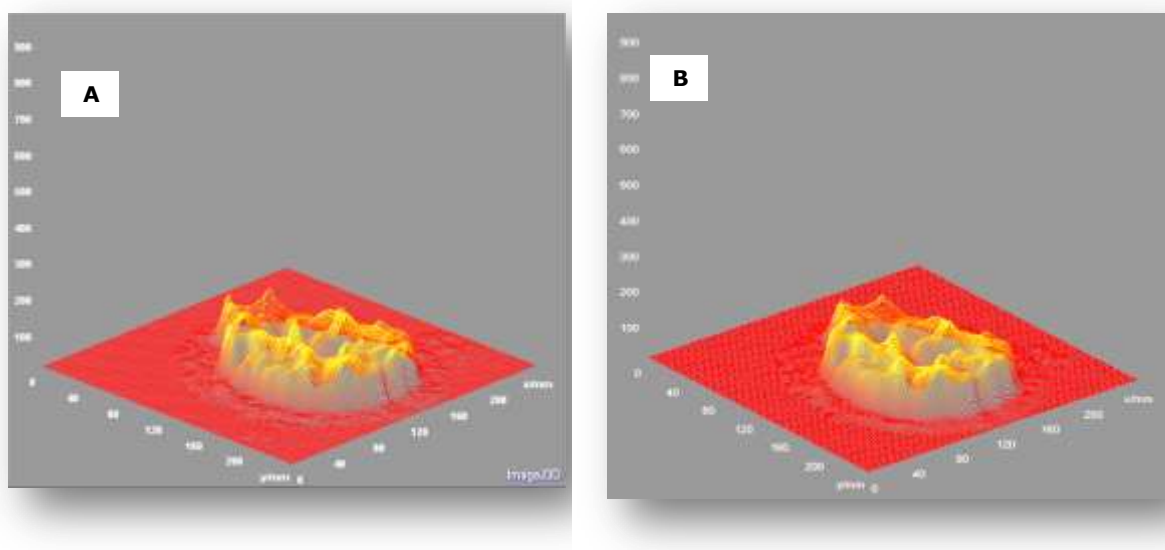


Figura 40 - Perfil de intensidades de sinal da sequência de imagens em anisotropia num caso de HV antes (A) e depois (B) da aplicação do filtro de suavização. (Fonte: Autor)

Foram desenhadas bilateralmente ROI circulares na região fronto-calosa sub-cortical e ROI ovais nos tálamos e centros semi-ovais com dimensões ajustadas às dimensões das estruturas em avaliação. A variação assumida da ROI foi [1,5-2,0cm²] com [$\mu=1,65\text{cm}^2$], diâmetro de 1,25mm, na SB sub-cortical e nos núcleos da base, e de [4,0-6,0cm²] com [$\mu=5,32\text{cm}^2$], nos centros semi-ovais. Para a avaliação do ferro na substância cinzenta basal foi delineada e preenchida a área de cada uma das estruturas da substância cinzenta.

A isotropia foi avaliada através da raiz cúbica do produto dos valores da IS obtidos nas imagens de anisotropia nos 3 eixos de gradientes (X, Y, e Z) das imagens em $b=1000$ s/mm² segundo a equação 8: (201)

$$DWI = \sqrt[3]{x * y * z} \quad (\text{eq.8}) \quad (201)$$

A avaliação do ADC foi obtida de dois modos. 1) Foi obtido o valor da intensidade do sinal através de ROI desenhada sobre as regiões anatómicas já referidas e 2) Esse valor foi validado por uma segunda avaliação monoexponencial aplicando a seguinte fórmula de cálculo (equação 9):

$$ADC = \frac{-1}{b} \ln \left(\frac{SI}{S_0} \right) \quad (\text{eq.9}) \quad (201)$$

Onde:

SI - Intensidade do Sinal na imagem de Isotropia

S₀ - Intensidade do Sinal na imagem em $b=0$

A expressão matemática usada (eq.9) corresponde à equação 6 resolvida em ordem ao ADC. As ROI foram copiadas entre as diferentes sequências (ROI multicorte) sem terem sido alteradas as localizações, tamanho ou forma e admite-se não ter havido alteração na posição do cérebro dos doentes entre cada sequência de imagens.

Todas as sequências em estudo foram obtidas previamente à administração de contraste paramagnético nos raros casos em que tal foi necessário.

Foi verificada a posição da ROI nas imagens de difusão e depois nas imagens para cálculo do mapa ADC. Para a realização da medida foram selecionadas imagens em $b=0$ e $b=1000 \text{ s/mm}^2$.

4.7.2 Determinação do Índice de Evan

De acordo com os resultados de Chatzidakis *et al.* 2008, (114), a dimensão ventricular calculada pelo *Cerebrum-ventricular index system* tem significância estatística sobre os distúrbios da memória, correlação com alterações vasculares e dilatação dos vasos da região peri-ventricular, deficiente suprimento das áreas da memória e consequentemente *deficit* das áreas cognitivas levando a demência. A medição da distância entre o terceiro ventrículo e a fissura silvica indica que os pacientes com demência têm significativamente mais atrofia nesta área (114).

Para avaliação da dimensão dos ventrículos foi obtida a determinação do índice de Evan segundo o método descrito por Ishii K. *et al.* (113) em 2008 e Khna G. *et al.* 2010 (110), tal como demonstrado na figura 41.

As imagens selecionadas foram as ponderadas em T1, em orientação axial passando pelo plano bicomissural de *Flechsigs*. (122)

O índice é o rácio ($I = \frac{\overline{AA'}}{\overline{BB'}}$) entre o comprimento, em centímetro (cm), duma linha horizontal a unir as extremidades mais salientes das paredes laterais dos cornos frontais dos ventrículos laterais (AA'), sobre o diâmetro mais largo do crânio - linha, paralela à anterior a unir a maior distância entre a tábua interna direita e esquerda (BB'). [(Figura 41, A)]

O índice de Evan é considerado dentro da normalidade para valores inferiores a 0,3u.a..

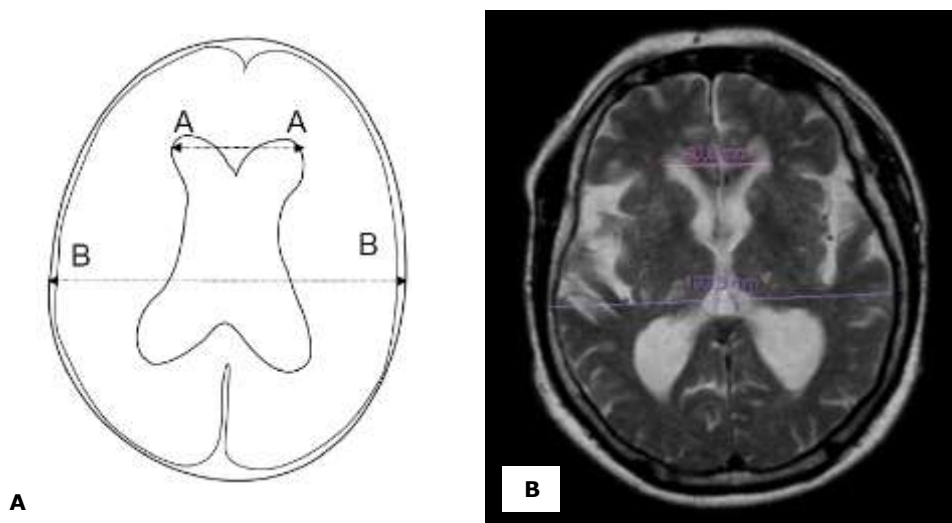


Figura 41 - Metodologia de determinação do índice de Evan ($I = \frac{AA'}{BB'}$) ao nível do plano de *Flechsigs*. A) Representação esquemática (Fonte: Moore, D. 2012) **(109)**. B) Exemplificação da medição (Fonte: Autor)

4.7.3 Determinação do Ângulo Caloso

Como a medida do ângulo do CC varia de acordo com o plano em que é medido, neste estudo avaliámos o valor do ângulo numa imagem do plano coronal. A imagem coronal foi marcada a partir dum plano sagital e em orientação perpendicular ao plano bi-comissural passando pela protuberância. O procedimento foi efetuado para cada elemento da amostra de acordo com o método de Ishii K. *et al.* 2008. Figura 42. **(113)**

De acordo com o mesmo autor um valor $\geq 90^\circ$ para o ângulo caloso é indicativo de expansão ventricular.

A figura 43, em sequência ponderada em T2 e técnica FLAIR, é representativa da aplicação do método neste estudo.

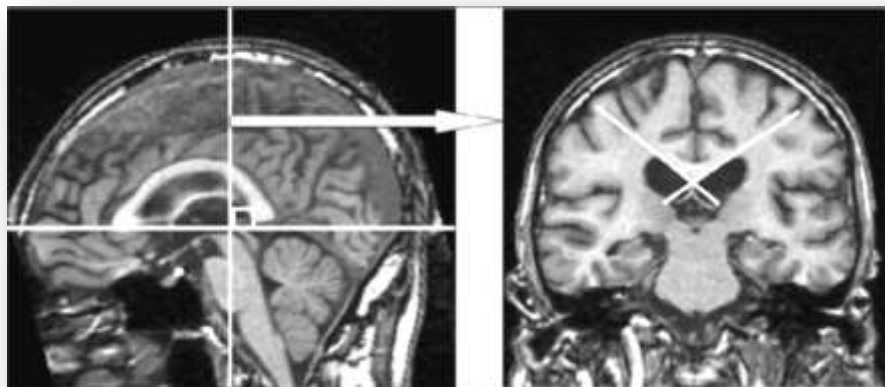


Figura 42 – Imagem em plano coronal (à dta.) onde o ângulo caloso foi obtido a partir duma imagem em plano perpendicular à linha bi-comissural (à esq) e que passa pela protuberância anular segundo Ishii, (2008). **(113)**

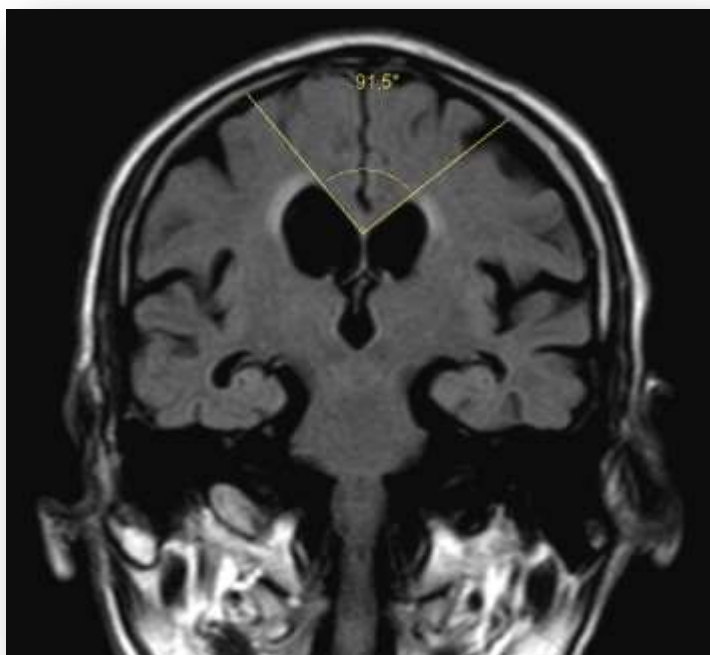


Figura 43 - Exemplo de medida do ângulo caloso do caso 12, em imagem ponderada em T2 e técnica FLAIR, perpendicular à linha bicomissural, passando pela protuberância. (Fonte: Autor)

4.7.4 Determinação do valor- b

Dadas as inconsistentes opiniões encontradas na literatura quanto ao valor- b , já descritas em 4.3, bem como a diferença de valores- b utilizados na aquisição das imagens em diferentes investigações, pretendemos nesta secção encontrar o valor- b mais adequado para a representação da SB, uma vez que esta é altamente vulnerável a efeitos resultantes das alterações microvasculares (236). Sabe-se, através da componente de avaliação da Tecnologia (Capítulo II) que a difusão tem, atualmente, uma maior aplicabilidade clínica. Essa generalização é devida à sua alta sensibilidade em relação a alterações macro e microscópicas vasculares com particular relevância em situações de demência microvascular, característica duma população cada vez mais envelhecida e um fenómeno social cada vez mais presente em Portugal. (237)

Foi objetivo deste ensaio a obtenção da melhor qualidade de imagem na SB, fazendo variar o valor- b . Realizaram-se várias aquisições usando diferentes valores de b e a qualidade da imagem foi avaliada quantitativamente pela SNR (Signal to-Noise-Ratio) e CNR (Contrast to-Noise-Ratio), e qualitativamente pela perceção de qualidade de imagem para fins de diagnóstico, por observadores experientes. Numa sub-amostra de 30 doentes realizaram-se exames de RM Crânio-encefálicos. As idades variaram entre 19 e os 77 anos ($\mu=55,53 \pm 17,7$) com ($\text{♀}=43\%$ e $\text{♂}=57\%$) todos sem manifestação de patologia cerebral conhecida. Para melhor avaliação da variável CNR foram incluídos 3 estudos de RM em indivíduos com lesões patológicas. Foram excluídos os doentes com alterações da SB.

As sequências de difusão (DWI) foram adquiridas no plano axial. Foram mantidos constantes todos os parâmetros de aquisição, exceto o valor- b , que se fez variar de $b=0$, $b=500$, $b=1000$, $b=2000$ e $b=3000$ s/mm². (Tabela 7)

Os valores de TR e TE foram os mais aproximados entre si, se bem que, condicionados à permissão do sistema.

Tabela 7 - Parâmetros de aquisição usados nas sequências DWI.

Valor <i>b</i> (s/mm ²)	TR (ms)	TE (ms)	Espessura de corte (mm)	Espaçamento Entre cortes %	FOV(mm)	Matriz	Tempo de Aquisição (s)
500 e 1000	3700	109	5	30%	240	128x128	90
2000 e 3000	4100	131	5	30%	240	128x128	90

Legenda: TR (Tempo de Repetição); TE (Tempo de Eco); FOV (Campo de visão)

As imagens foram processadas, observadas e classificadas numa *workstation* com Monitor LCD, equipada com a aplicação *Philips DICOM Viewer™* R2.5, versão1, nível 1 de 14-12-2007.

Foram selecionadas duas imagens (uma supratentorial, ao nível dos Centros- semi ovais - CSO e outra ao nível dos núcleos da base – plano de *Flechsigt*). Foram desenhadas ROI com forma circular e área constante de 1cm², limitados à SB. (212)

A metodologia de avaliação foi replicada para o CSO, joelho do corpo caloso, esplénio, bilateralmente na Região Peri Ventricular (RPV) dos cornos posteriores dos ventrículos laterais e no tálamo direito. (Figura 44)

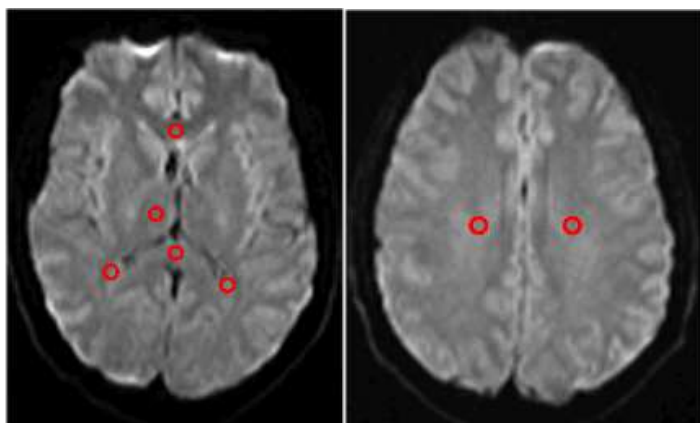


Figura 44 - Imagens de crânio ponderadas em difusão com exemplo da marcação das ROI. (Fonte: Autor)

Na marcação das ROI foi evitado o lobo frontal, devido a possíveis alterações cerebrais associadas com demência vascular e consequente fenómeno de senescência da SB. (105) Para a avaliação do ruído foi marcado outra ROI no ruído de fundo. (65)

A expressão utilizada para o cálculo da *SNR* foi a apresentada na equação 10:

$$SNR = \frac{S_{anat.loc}}{\delta \text{ ruído}} \quad (\text{eq.10}) \quad (65)$$

Onde:

SNR é a Relação entre o Sinal e o Ruído

S anat.loc - Intensidade de sinal da anatomia local em estudo

δ ruído - Desvio padrão do ruído

E para o cálculo da *CNR* foi utilizada a equação 11:

$$CNR = \frac{|S_{anat.loc} - S_{tálamo}|}{\delta \text{ ruído}} \quad (\text{eq.11}) \quad (65)$$

Onde:

CNR é a relação entre o Contraste e o Ruído,

S anat.loc é a intensidade de sinal da anatomia local que se pretende avaliar,

S tálamo é a intensidade de sinal do núcleo da base tálamo

δ ruído - Desvio padrão do ruído

Os valores de intensidade de sinal (IS), SNR, CNR e CR foram calculados para todos os valores-*b* em análise. Para a análise qualitativa da perceção de qualidade de imagem aplicou-se um inquérito a 3 observadores com mais de 10 anos de experiência em RM cerebral e aplicação da técnica DWI. Foram submetidas à classificação três das imagens de 3 diferentes casos clínicos de RM todos com lesão observável em DWI, nos diferentes valores-*b*. As condições de observação, tempo, sequência, luminosidade, magnificação ou dispositivo de visualização, foram constantes.

Foi requerido aos observadores uma avaliação considerando a intensidade de sinal, o contorno e o contraste da lesão em relação às estruturas cerebrais adjacentes, e eleição da melhor imagem para, em sua opinião, realizar o diagnóstico clínico diferencial.

4.7.5 Quantificação da Concentração de Ferro na Substância Cinzenta Basal

Para avaliar a concentração média de (^{26}Fe) na substância cinzenta basal e a sua variação ao longo da idade, uma sub-amostra de trinta participantes, com idades compreendidas entre 26 e 72 anos de idade ($\mu=45,633\pm14,165$ anos), foram estratificados em faixas etárias: [25,30[; [30,40[; [40,50[; [50,60[e >60 anos, tal como a metodologia de organização da amostra de Aquino, D. *et al.* 2009. (119) Como critérios de exclusão determinou-se não terem história de doenças neurodegenerativas.

Os sujeitos em estudo foram submetidos a RM crânio-encefálica, com um equipamento, *Magnetom Avanto™* de 1,5T (Siemens Health Care, Erlangen, Germany), foi usada uma bobina de transmissão *Tim System*, com 4 canais recetores e com 33mT/m de amplitude máxima de gradientes e *slew rate* 125 mT/m/ms.

Para confirmação da ausência de alterações na área em estudo foram adquiridas imagens em *Fast SE* orientadas segundo o plano sagital, ponderadas em T1 (caracterização morfológica) com Tempo de Repetição (TR), 350ms; TE, 8,1ms; Ângulo de Rotação, (FA), 90°; matriz (Mz) 320x320; espessura de corte 5mm. E orientadas segundo o plano axial ponderadas em T2 *Fluid Attenuation Inversion Recovery*, FLAIR (caracterização das alterações semiológicas), com TR=8000ms; TE=92ms; matriz, 512x408. Antes de cada aquisição foi efetuado o procedimento de *autoshimming*.

Para efeitos da avaliação foram adquiridas imagens axiais, através da técnica SWI. Estas foram orientadas paralelamente à linha bicomissural, com um *Field of View* (FOV) de 220mm estendendo-se desde a base do crânio até um plano imediatamente acima dos ventrículos laterais. Nesta *range* de planos incluíram-se as estruturas anatómicas relevantes para a quantificação de ferro, nomeadamente, Núcleo Caudado, *Putamen*, *Globus Pallidus*, Tálamo, Substância *Nigra* e Núcleo *Rubro*. Foi escolhido o plano axial e a medida foi também efetuada no mesmo plano pois pode haver variação do valor de ferro na dependência da medição direta ou através das reformatações noutros planos. (238)

Os parâmetros de aquisição foram: Espessura de corte (TH) - 2,0mm; ângulo de rotação (FA) de 15°; TR=49ms; TE=40ms; *Bandwidth* (BW) = 80Hz; Matrix 320x260 *pixels*. Manteve-se constante o protocolo para que a sensibilidade ao ferro, a variação da fase ou a SNR não variassem entre sujeitos da amostra.

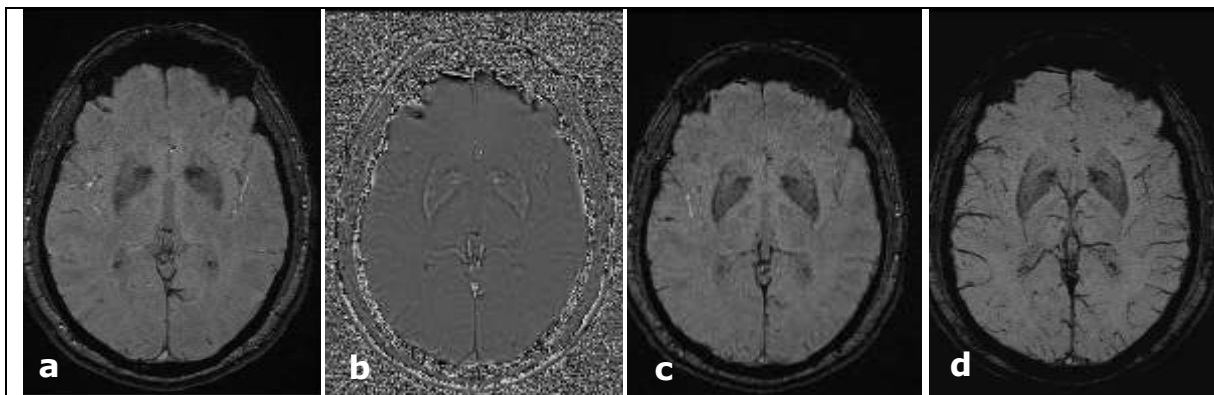


Figura 45 - Imagens obtidas pela técnica SWI. a - Imagem de magnitude; b - Imagem de fase; c - Imagem SWI; d - Imagem de minIP. (Fonte: Autor)

O processamento das imagens foi realizado através do *software* SPIN™ (*Signal Processing in NMR*, 2011, Detroit, MI, USA). (235) Trata-se dum *software* acessível, validado, de livre utilização, permitindo a visualização direta das imagens de fase sem necessidade de conversão das mesmas. (Figura 45) Permite ainda estimar a concentração média de ferro (^{26}Fe) presente numa determinada estrutura, após a delineação de *Region of Interest* (ROI) que incluem os *pixels* escolhidos. É o *software* mais utilizado e defendido por muitos autores (239), (240), (241) no que se refere à fiabilidade na quantificação da concentração média de ferro (^{26}Fe) no cérebro, por SWI.

Numa análise retrospectiva *offline* foi escolhida uma imagem de fase e foi magnificado 4x o valor de *pixel* para diminuir o erro associado ao procedimento de medida. As ROI, na opção de formato livre, foram desenhadas manualmente e bilateralmente contornando a periferia da estrutura para englobar toda a área dos núcleos da base, designadamente, o *Putamen*, Tálamo, Substância *Nigra*, Núcleo Caudado, Núcleo *Rubro* e o *Globus Pallidus*.

Os contornos em hipersinal associados, possivelmente, à dipolaridade do campo, provocada pela presença de ferro nos tecidos e que evidenciam uma mudança de fase positiva, foram evitados bem como as áreas anatómicas que contêm estruturas vasculares. Na avaliação foram incluídos os valores do volume, da intensidade mínima de *pixel* e o número de *pixels*.

Os resultados da concentração média de ferro foram obtidos pela aplicação da equação 12, segundo (Haacke, E., 2009). (235)

$$CMF = - \frac{(\varphi - 2048) \pi}{2048 \times 0,276} \times \frac{480 \mu g}{cm^3} \times n^{\circ} \text{ de } \textit{p\xedxeis} \times \textit{volume dos p\xedxeis} \quad (\text{eq.12}) \quad (235)$$

Onde:

φ - Valor da fase

CMF - Concentração média de ferro

Depois do delineamento da ROI e do preenchimento de toda a área da estrutura, o processamento é automático. (Figura 46) O valor final da CMF é dado em micrograma de ferro (^{26}Fe) por um grama de tecido cerebral ($\mu\text{g/g}$). A expressão numérica considera que 0,276 radianos são equivalentes a $480 \mu\text{g/g}$ de Fe de tecido.

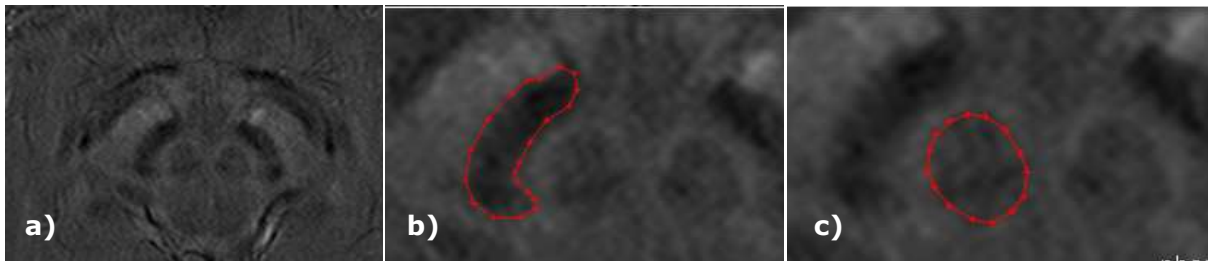


Figura 46 - a) Substância cinzenta do mesencéfalo numa imagem de fase filtrada, com exemplo da marcação da ROI na **b)** Substância *Nigra* e no **c)** Núcleo *Rubro*. (235)

De acordo com os estudos anteriores (133) verifica-se que, num equipamento de [1,5T], deve-se optar pela utilização de valores de ângulo de rotação entre 18 e 25° ou

mais baixos para promover o contraste entre a substância cinzenta, SB e o LCR. Um TE mais elevado (e.g. 40ms) produz uma maximização da anulação de fase das estruturas vasculares evitando os valores elevados destas estruturas, o que se torna importante. Um TR baixo melhora a relação SNR (133) e uma espessura de corte de 2,0mm proporciona uma resolução espacial elevada provendo a correta delineação da ROI e obtenção de valores mais corretos e próximos do real. Deste modo evitam-se os efeitos de volume parcial ou inclusão de áreas de hypersinal resultantes da mudança de fase positiva nas zonas mais periféricas com diferente concentração de ferro.

4.8 Quantificação da Atrofia Cerebral e Determinação do Padrão Giral na Região Fronto-calosa

A determinação do grau de atrofia frontal foi obtida pela avaliação visual seguindo a metodologia de Davies, R. *et al.* (2009), (228) na adaptação feita por Go, C. *et al.* (2012), (229).

Avaliou-se a atrofia do córtex e região sub-cortical no córtex pré-frontal através da observação visual, tomando como referência a relação dos giros vs expressão dos sulcos correspondentes. A avaliação incidiu no Córtex Orbitofrontal (COF), Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral (CPFDL) e Córtex Pré-Frontal Medial e Ventral (CPFM) (242). A classificação resultou da opinião de dois observadores experientes em RM de crânio e estudos dirigidos ao cérebro do idoso. O critério de discriminação foi a evidência da maior ou menor área abrangida pelas regiões corticais em relação com o aumento dos espaços subaracnoídeos, sulcos, fissuras e ventrículos seguindo o padrão de justaposição com o exemplo de Go, C. *et al.* (2012). (Figura 47)

A avaliação foi efetuada por recurso à sequência T2 FLAIR em orientação coronal.

A atrofia do COF foi avaliada no hemisfério esquerdo, num plano mais anterior ao nível do polo temporal anterior, no primeiro plano em que este se torna visível, e o CPFDL e o CPFM foram avaliados num plano que já se evidenciava a insula, mais posterior, ou seja, ao nível do último plano do polo temporal, sem ser visível a ligação entre os lobos frontal e temporal. Figura 47

A escala de classificação foi ponderada numa escala do tipo *Likert* de 5 pontos [0-4] e o valor da atrofia pré-frontal final foi dado pela média aritmética das avaliações nas 3 sub-regiões. (229)

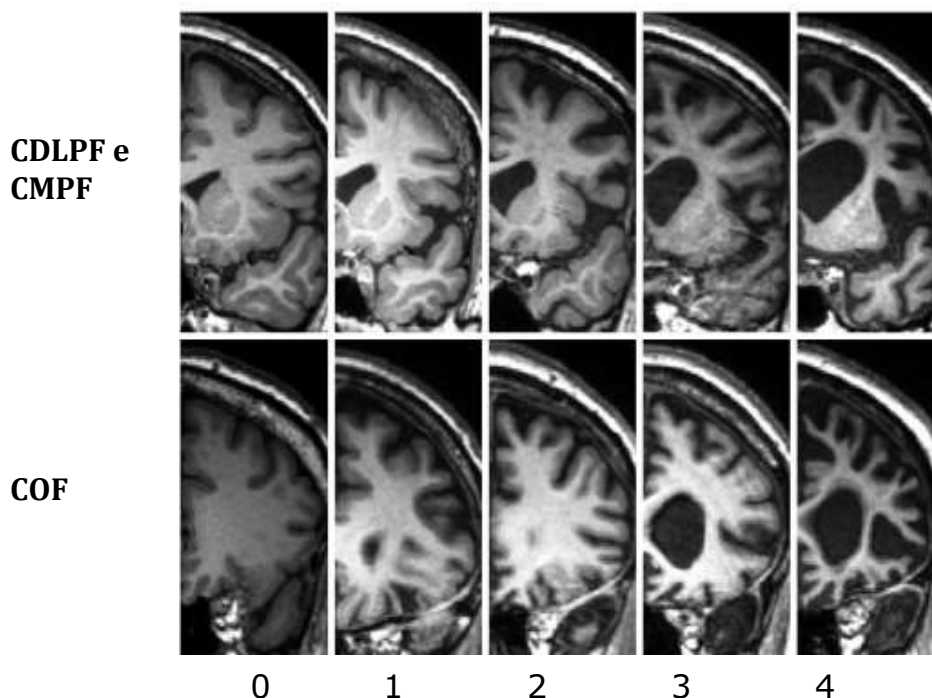


Figura 47 - Exemplo da metodologia de avaliação da atrofia do lobo frontal através do córtex pré-frontal segundo Go, C. *et al.* (2012) (229)

Para operacionalização do segundo método de avaliação da atrofia pela volumetria cerebral foram descarregados 134 casos do suporte Raw DICOM para a aplicação Osirix™ (v.5.8.2 32-bit).

As imagens da ponderação T1 foram extraídas e exportadas para uma base de dados e foi ativada a caixa de diálogo do MIBCA (Multimodal Imaging Brain Connectivity Analysis Toolbox) (234) com múltiplas funcionalidades. Esta *toolbox* através da integração dum *pipeline*, permite fazer pré-processamento e análise de imagens e tem como principal finalidade a análise de conectividade de uma forma integralmente multimodal, em que a informação é combinada desde o início para o objetivo

desejado. É o agrupamento de diferentes análises e sequências de operações que faz do MIBCA uma ferramenta funcional.

O pré-processamento das imagens T1w de cada caso da amostra foi corrigido em termos da não-uniformidade quanto à intensidade de sinal utilizando a normalização não-paramétrica de intensidade não-uniforme (N3). Em seguida, o volume foi inserido e referenciado ao atlas MNI305 através de um registo do mesmo tipo e foi feita a normalização da intensidade e remoção do osso para melhorar as propriedades do processamento. Os dados foram alinhados de forma não linear para uma média cerebral e o cérebro foi parcelizado em estruturas corticais e sub-corticais de acordo com o atlas de referência. As regiões de interesse (ROI) parcelizadas foram então mapeadas no espaço nativo do sujeito. (Figuras 48 a 50)

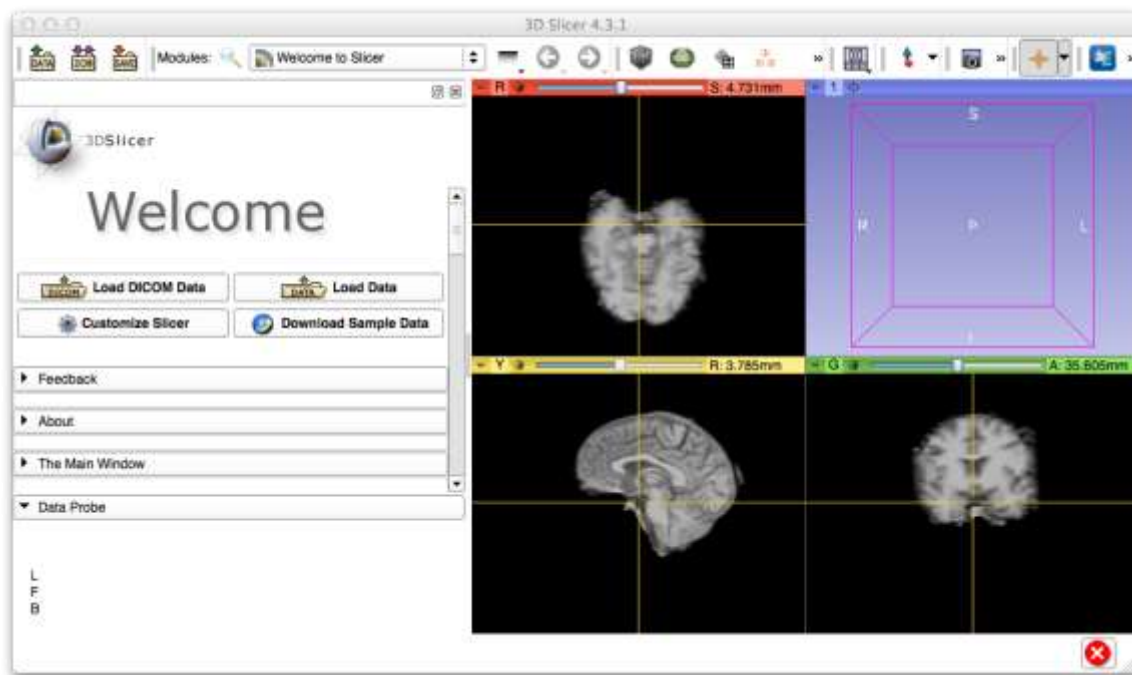


Figura 48 - Interface gráfica da aplicação *3D Slicer* após segmentação e remoção do osso no caso nº.20. (Fonte: Autor)

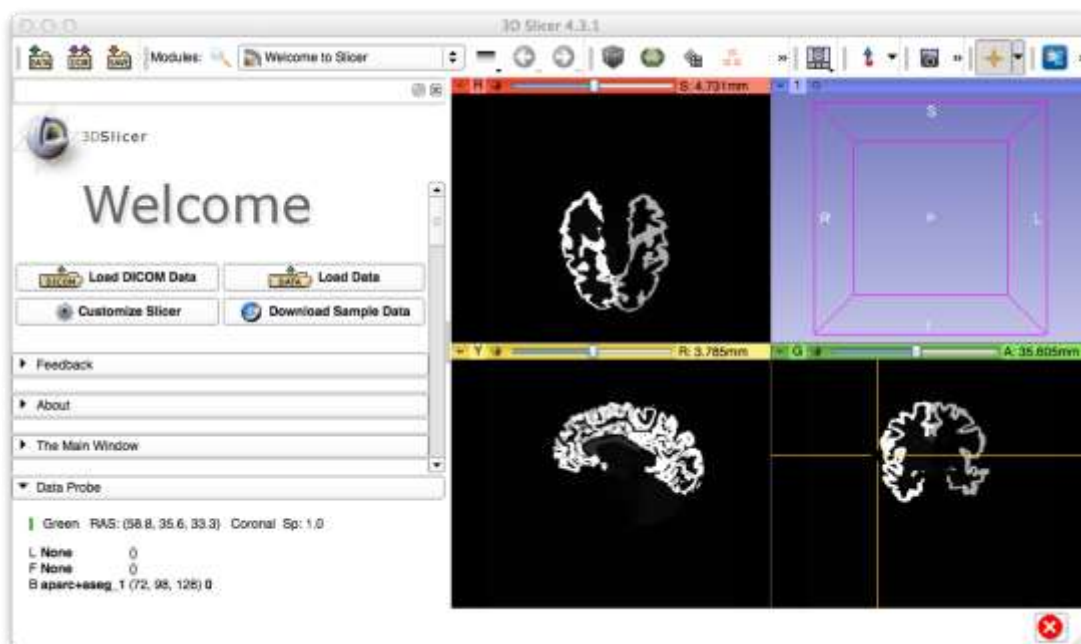


Figura 49 - Interface gráfica da aplicação *3D Slicer* após segmentação e parcelização para a substância cinzenta no caso nº.20. (Fonte: Autor)

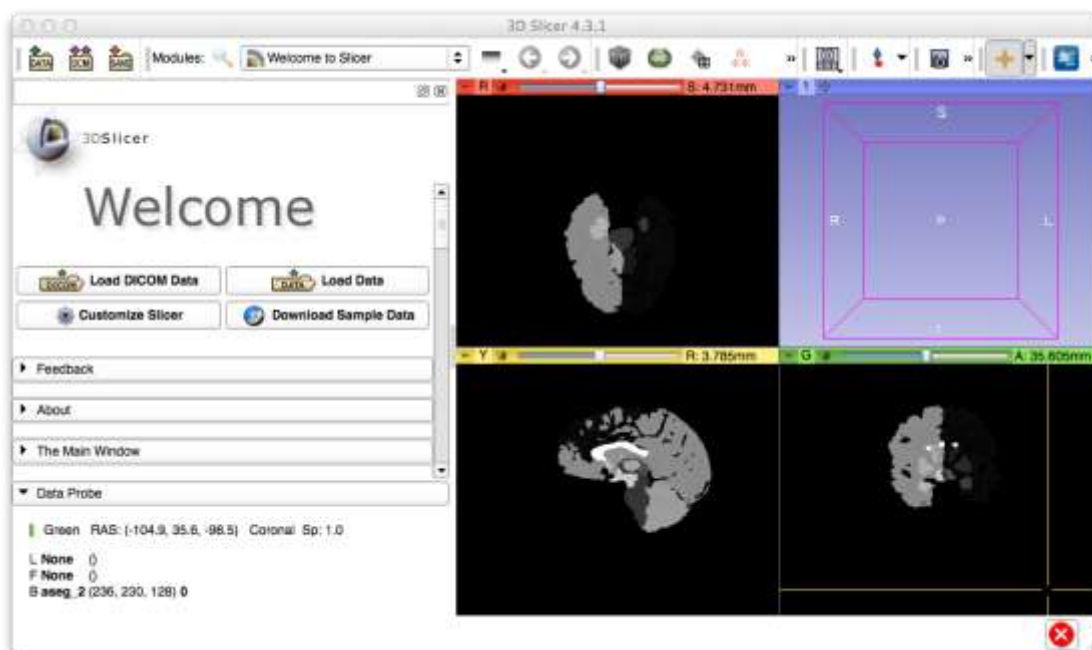


Figura 50 - Interface gráfica da aplicação *3D Slicer* após segmentação e parcelização para a SB no caso nº.20. (Fonte: Autor)

Os dados resultantes finais seguiram o *pipeline* com a finalidade de obter a espessura cortical, a área de superfície e o volume da substância cinzenta e das estruturas corticais e subcorticais. (234)

Para este efeito foi usada a aplicação *FreeSurfer* com a seguinte sequência de diretórios processados sob MatLab: `Freesurfer directory/Applications / Freesurfer/users/Mribeiro/ Eurosoftware/mícron//`.

A *FreeSurfer* (243) dispõe de um conjunto de ferramentas para análise de dados em neuroimagem. Permite utilizar vários algoritmos para quantificação das propriedades funcionais, estruturais e de conectividade do cérebro humano. Esta *toolbox* desenvolvida em ambiente MatLab evoluiu da representação de superfície do córtex cerebral, a partir das imagens T1w em 2D ou 3D, para obter modelos das estruturas cerebrais macroscopicamente visíveis. Integra diversos *softwares* muito utilizados em neuroimagem como *FreeSurfer*, *SPM*, *FSL*, *Toolkit* e algumas funções de *Brain Connectivity Toolbox*. Está disponível gratuitamente e funciona numa ampla variedade de plataformas de *hardware* e *software*.

Foram assim determinados os valores de segmentação das diferentes estruturas cerebrais e apresentados sob a forma de estatísticas de volume a partir da versão de segmentação `mri_segstats ---pv mri/norm.mgz -seg mri/aseg.mgz --sum stats/aseg.stats`.

3D Slicer (244) é uma plataforma de *software* e sistemas operativos, modular livre e personalizável, construída com várias ferramentas dedicadas à investigação em neuroimagem que pode ser utilizada em simultâneo para visualização e quantificação. Foram analisadas as estatísticas dos volumes das estruturas cerebrais processadas automaticamente na opção (`.stats`).

Através desta aplicação foram reconstruídas as imagens tridimensionais com as quais foram validados os dados de volumetria e as classificações visuais quanto à dimensão dos giros e sulcos com vista a determinação da atrofia frontal.

Os resultados foram comparados com a avaliação feita através dos pacotes de *software* semi-automáticos *FreeSurfer* integrado na Toolbox MIBCA, seguidos de processamento e janela de visualização no *3D Slicer* versão 4.3.1 para segmentação volumétrica da anatomia macroscópica visível e estudo da morfometria dos sulcos corticais, frontais e parietais. (Figuras 51 a 53)



Figura 51 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 10). (Fonte: Autor)

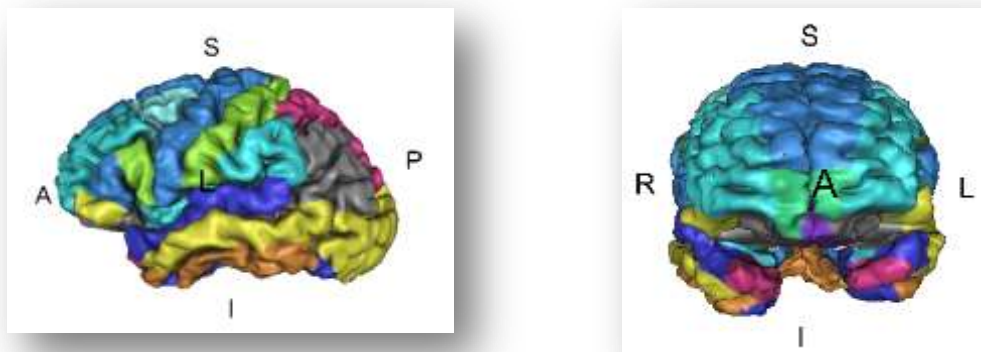


Figura 52 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 20). (Fonte: Autor)

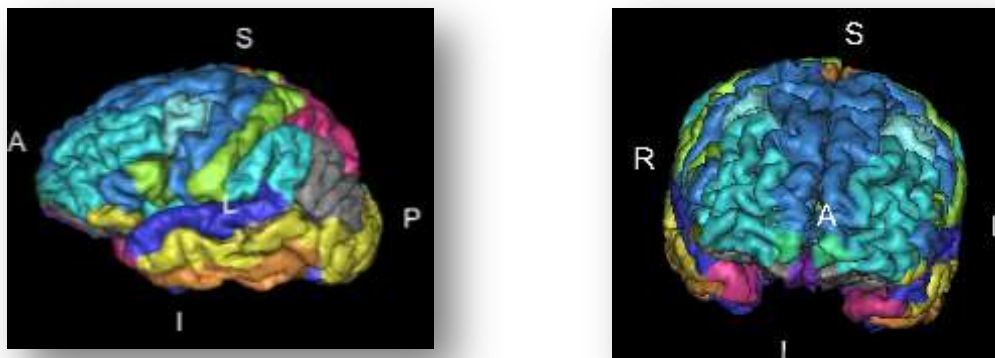


Figura 53 - Reconstrução do volume do encéfalo com foco no relevo dos sulcos e giros da região frontal (caso 102). (Fonte: Autor)

4.8.1 Classificação da Atrofia Fronto-calosa por Estereologia vs Volumetria

Com o objetivo de determinar a existência de associação entre a atrofia do lobo frontal e os fatores de risco considerados na amostra, foi utilizada a escala visual de classificação da atrofia frontal utilizada por Go *et al.* (2013) (229) e a medida da atrofia do CC descrita em Figueira *et al.* (2007) (233). Para validação dos métodos, as escalas visuais e os resultados delas obtidos foram confrontados com os volumes obtidos pela segmentação através da aplicação *FreeSurfer*.

A medida do CC foi obtida a partir duma imagem de RM morfológica ponderada em T1 em orientação sagital (Figura 54). Foi desenhada uma linha a unir a porção mais saliente do joelho, passando pelo ponto mais anterior da concavidade do joelho, até à parte mais saliente do esplénio, passando pelo ponto mais anterior da concavidade do esplénio (ab'), determinando o diâmetro ântero - posterior. Uma linha perpendicular a esta serviu de orientação para a medida da largura do corpo (cc'). O comprimento lateral do joelho (aa') e do rostro (bb') foram avaliados traçando linhas paralelas a esta. Os segmentos anteriormente descritos foram normalizados em relação ao comprimento antero-posterior. Segundo o método de Figueira, F. *et al.* (2012). (233) A medida ou índice do CC foi dada pela equação 13:

$$ICC = \frac{aa' + bb' + cc'}{ab} \quad (\text{eq.13}) \quad (233)$$

Onde:

ICC - Índice do Corpo Caloso

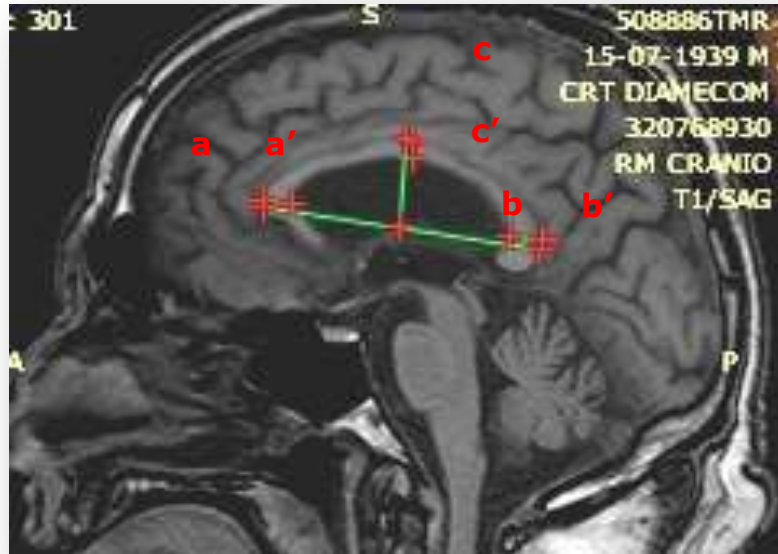


Figura 54 - Exemplo da determinação da dimensão do CC no caso 1, segundo Figueira *et al.* (2007). (233) (Fonte: Autor)

4.8.2 Desenvolvimento da Aplicação GUIAL para Reconhecimento das Hiperintensidades da Substância Branca

Vários métodos computadorizados e semi-computadorizados têm sido desenvolvidos para avaliação, classificação e reconhecimento das HSB na tentativa de estabelecer métodos fiáveis e reprodutíveis, no entanto, ainda não foi encontrado consenso nesta matéria uma vez que são habitualmente métodos limitados pelo elevado consumo de tempo e requererem formação específica, bem como equipamentos técnicos dedicados. (150)

Em alternativa continuam-se a utilizar amplamente as escalas visuais que embora mais práticas e acessíveis têm as limitações inerentes ao fator humano de serem operador-dependente e condicionadas por fatores técnicos devido a serem obtidas em diferentes equipamentos com resolução e contraste diferentes. Do mesmo modo a posição da cabeça do doente durante o exame de RM, que condiciona abordagens espaciais diferentes, também pode interferir na morfologia da apresentação final das HSB. (164), (105)

Como forma de ultrapassar as limitações inerentes à avaliação das HSB através do uso de escalas visuais sem comprometer a fiabilidade do método e tornando-o simples e de fácil utilização sem necessidade de conhecimentos específicos de computação desenvolveu-se, neste estudo, uma aplicação para este fim. As figuras 55 e 56 apresentam as imagens originais à esquerda, a) e após a aplicação GUIAL à direita, b).

Para a elaboração desta ferramenta foi utilizada a linguagem de programação C/C++ e o software de utilização livre *Netbeans IDE* precedido dum programa de base - o *JDK*™, formado por um conjunto de ferramentas as quais permitem reconhecer a linguagem do *Netbeans*

<http://www.oracle.com/us/technologies/java/jdk-7-netbeans-download-432126.html>.

A plataforma *NetBeans IDE* (245) é um ambiente de desenvolvimento de *software* em diversas linguagens incluindo o C/C++, gratuito e de código aberto. Fornece uma sequência de operações que liga ações para itens de menu, barra de ferramentas, itens de atalhos de teclado e gestão de janela. Esta plataforma proporciona uma arquitetura de componentes por módulos, é precisa e flexível e permite criar aplicações robustas e extensíveis.

A Versão utilizada foi *JDK 7u71 with NetBeans 8.0.2*, propriedade do editor *Oracle. America. INC. Java SE development Kit and Netbeans IDE installer*. O código criado, seguidamente apresentado, encontra-se dividido em três segmentos: O primeiro tem como finalidade formar o painel onde corre a aplicação, na qual a imagem será apresentada e transformada. (1º. Segmento) O segundo segmento é uma função para

identificação da intensidade dos *pixels* segundo o modelo RGB, ou seja, com base no vermelho, verde e azul. (2º. Segmento) A última função, correspondendo ao terceiro segmento do código, seleciona a imagem FLAIR da pasta do doente, manipula-a de acordo com o intervalo de *pixels* selecionado, realçando as HSB a cor vermelha. (3º. Segmento) Por último foi criada uma linha de código que possibilita redirecionar a imagem guardando-a, depois de transformada, na pasta de arquivo do respetivo doente, salvaguardando a informação clínica.

```
package fotografias2;

import javax.swing.JFrame;
import java.awt.Graphics;
import java.awt.Color;
import java.awt.image.BufferedImage;
import java.io.File;
import javax.imageio.ImageIO;

public class Fotografias2 extends JFrame
{
    private static BufferedImage image = null; // Stores image

    public void paint(Graphics g)
    {
        super.paint(g);
        g.drawImage( image, 5, 35, null); // Draws the image
        // Upper left corner at 5,35 (avoid drawing over border)
    }

    public Fotografias2()
    {
        setSize(810, 645); // Size of the window in pixels
        setDefaultCloseOperation(EXIT_ON_CLOSE);
        setVisible(true);
    }
}
```

1º. Segmento

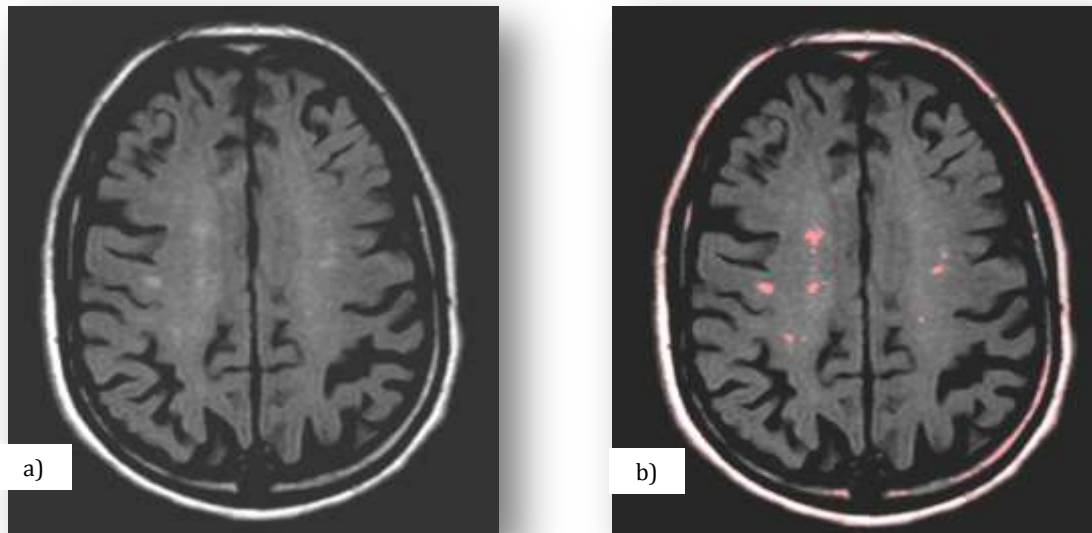


Figura 55 - Imagem ponderada em FLAIR da região dos Centros semi-ovais. a) Imagem original; b) Imagem após aplicação de reconhecimento das HSB assinaladas a vermelho. (Fonte: autor)

```

    return rgb;

    private static int getRed(int pixel)
    {
        return (pixel >> 16) & 0xFF;

    private static int getGreen(int pixel)
    {
        return (pixel >> 8) & 0xFF;

    private static int getBlue(int pixel)
    {
        return (pixel) & 0xFF;

    }

    /-----

    public static void main(String[] args) throws Exception
    {
        Fotografias2 myWindow = new Fotografias2();

        / These next two lines read the image from the file
        File input = new File("C:/Documents and Settings/M.Margarida Ribeiro/Desktop/Fotografias2/build/class
        Image image = ImageIO.read(input);
    }

```

2º. Segmento

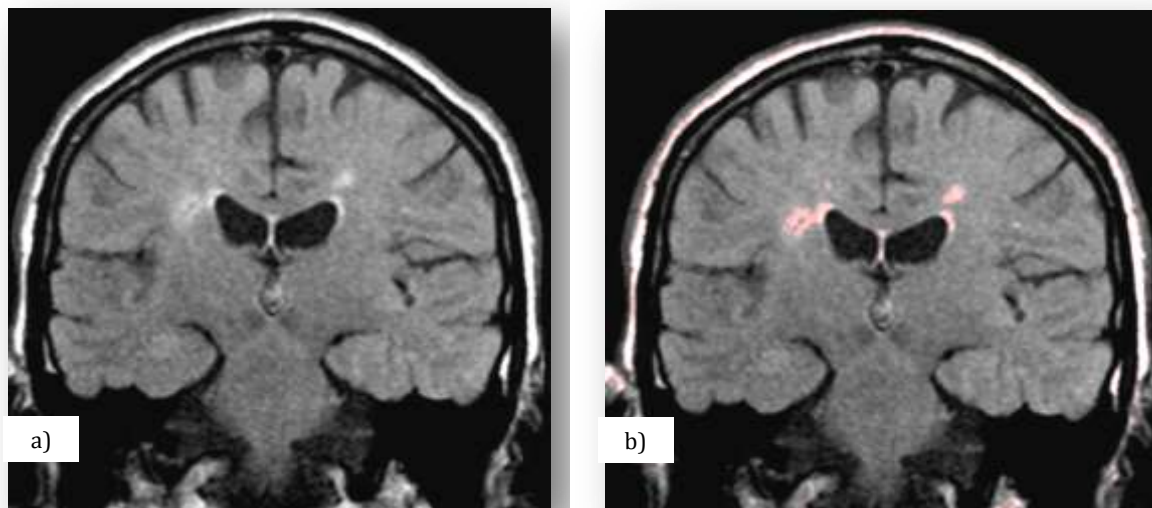


Figura 56 - Imagem ponderada em T2 com FLAIR, em orientação coronal da região do corpo caloso. a) Imagem original; b) Imagem após aplicação da GUIAL para reconhecimento das HSB, assinaladas a vermelho. (Fonte: Autor)

```
myWindow.repaint();
//1 - Intensidade de pixel Range [250-350] e Intensidade de pixel do fundoRange [100-230]
int x,y;
int pixel;

for (y = 0; y < image.getHeight(); y++)
{
    for (x = 0; x < image.getWidth(); x++)
    {
        pixel = image.getRGB(x, y);
        int r,g,b;
        r = getRed(pixel);
        g = getGreen(pixel);
        b = getBlue(pixel);
        if ((r > 0) && (g > 0) && (b > 0))
        {
            if (r > 120 && r < 140) // && r < 200
            r = 255;
            image.setRGB(x, y, makeRGBColor(r, g, b));
        }
    }
}

ImageIO.write(image, "png", new File("C:/Documents and Settings/M.Margarida Ribeiro/Desktop/Fotogr
System.out.println("Processado");
```

3º. Segmento

Mostramos nas figuras 55 e 56, exemplos de imagens em ponderação FLAIR antes e após aplicação da ferramenta que designámos por GUIAL.

A aplicação desta ferramenta de análise é imediata, após ativação do comando e permite assinalar lesões subtis correspondentes a estadios precoces da doença. Mesmo com imagens de qualidade inferior é possível o ajuste do intervalo dos *pixels* para obtenção de sinalização de lesões menos evidentes. Para aplicação desta ferramenta a imagem deve ser livre de artefactos. Para os exemplos acima apresentados usaram-se os seguintes valores de intensidade de *pixel*: $120 > IP > 90$.

Admitindo agora o mesmo procedimento para os valores do ADC, esta ferramenta encontra-se a ser aplicada para a sinalização de zonas de disrupção do tecido cerebral do idoso que prognosticam os síndromes de desconexão. Os valores de referência considerados pela aplicação são: Substância Branca [670-800] e Substância Cinzenta Profunda [700 - 850]. Assim, no estudo por RM nos idosos com fatores de risco vascular seria acionada a ferramenta GUIAL e, antes de aplicar os procedimentos de medida, a aplicação sinalizaria os locais da avaliação nomeadamente os locais exatos para colocação das ROI e os casos em que os valores médios do ADC se situam fora do intervalo considerado normal, tornando-se um auxílio na decisão clínica.

A avaliação foi também efetuada com recurso à classificação por escala visual por dois observadores com experiência em estudos de RM em indivíduos idosos utilizando o método da escala de Fazekas tal como descrito no ponto 3.5.2.

De entre as escalas disponíveis (Manoli; Fazekas/Schmidt e Sheltens) (246) esta apresenta resultados fidedignos e facilmente comparáveis entre estudos para além de ser a mais difundida.

4.9 RESULTADOS DO ESTUDO TÉCNICO-RADIOLÓGICO

Para uma mais clara compreensão são apresentados os resultados organizados por grupo de análise.

Valor-b (s/mm²)

As idades desta sub-amostra, de 30 casos, variaram entre os 19 e os 77 anos ($\mu=55,53 \pm 17,7$) com ($\text{♀} = 43\%$ e $\text{♂} = 57\%$).

A unidade da medida da intensidade de sinal (IS) é assumida no texto subsequente como u.a.

Nesta componente da investigação foi considerada a significância ao nível ($\alpha < 0,01$; IC = 99%). Os testes usados tiveram em conta os pressupostos de aplicação de estatísticas paramétricas ou não paramétricas nomeadamente a normalidade da distribuição de valores e a homogeneidade das variâncias.

Quanto à avaliação do valor-*b*, com $p > 0,01$, verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas entre a IS medida nas imagens ponderadas em difusão, nos hemisférios direito e esquerdo, no Centro Semi-oval (CSO) e na Região Periventricular (RPV), entre os valores $b=500$, $b=1000$, $b=2000$ e $b=3000$.⁴ A IS medida no Joelho do Corpo Caloso (CC) não apresentou diferenças estatisticamente significativas relativamente à IS no esplénio nas sequências obtidas também com a mesma variação dos valores de *b*, ($p > 0,01$).

Verificou-se uma IS superior, para todas as regiões anatómicas, em $b=500$ [CSO ($180,50 \pm 30,67$), CC ($156,56 \pm 3,97$), RPV ($165,85 \pm 23,56$)], seguida dos valores medidos em $b=1000$ [CSO ($139,58 \pm 17,64$), CC ($113,137 \pm 2,88$), RPV ($119,90 \pm 14,81$)], ainda com valores inferiores em $b=2000$ [CSO ($72,48 \pm 11,48$), CC ($62,415 \pm 1,46$), RPV ($59,18 \pm 20,10$)] e por fim, com a menor IS registaram-se todas as regiões anatómicas, no valor $b=3000$ [CSO ($55,43 \pm 11,09$), CC ($46,18 \pm 7,69$), RPV ($53,96 \pm 1,54$)].

⁴ Sabendo que a unidade de medida do valor-*b* é s/mm², para não sobrecarregar a mancha de texto optou-se por não apresentar a unidade de medida do valor-*b* após cada menção ao mesmo.

Pela correlação não paramétrica de *Friedman* foram encontradas diferenças significativas relativamente à IS dos CSO medida nas imagens obtidas entre os valores $b=3000$ ($55,43 \pm 11,09$) e $b=1000$ ($139,58 \pm 17,64$); entre os valores $b=3000$ e $b=500$ ($180,50 \pm 30,67$); entre os valores $b=2000$ ($72,48 \pm 11,48$) e $b=500$ e entre $b=2000$ e $b=1000$ ($139,58 \pm 17,64$), com $p < 0,01$. Nesta mesma região entre os pares $b=3000 - b=2000$; e $b=1000 - b=500$ não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente à IS, com $p > 0,01$. A análise ANOVA permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas no CC entre todos os valores- b ($b=500$ ($156,56 \pm 3,97$), $b=1000$ ($113,137 \pm 2,88$), $b=2000$ ($62,415 \pm 1,46$) e $b=3000$ ($53,96 \pm 1,54$)), com $p < 0,01$. Verificam-se diferenças significativas (teste de dois fatores de *Friedman*) relativamente à IS, na RPV, entre os valores $b=3000$ ($46,18 \pm 7,69$) e $b=1000$ ($119,90 \pm 14,81$), entre os valores $b=3000$ e $b=500$ ($165,85 \pm 23,56$) e entre os valores $b=2000$ ($59,18 \pm 20,10$) e $b=500$, com $p < 0,01$. Entre os valores $b=3000-b=2000$; $b=2000-b=1000$ e entre $b=1000-b=500$, não se verificaram diferenças estatísticas com $p > 0,01$.

Tabela 8 - Valores da Relação entre o Sinal e o Ruído medido nas diferentes estruturas e valores- b .

	SNR (Relação entre o Sinal e o Ruído)			
	$b=500$	$b=1000$	$b=2000$	$b=3000$
Centro Semi-oval	$68,95 \pm 2,37$	$64,68 \pm 2,09$	$37,96 \pm 1,13$	$29,55 \pm 0,93$
Corpo Caloso	$77,81 \pm 2,66$	$54,37 \pm 1,40$	$32,90 \pm 0,80$	$27,96 \pm 0,73$
Região Peri-ventricular	$85,50 \pm 15,88$	$57,41 \pm 10,12$	$31,40 \pm 11,29$	$24,75 \pm 4,54$

Para a variável SNR verificou-se que, para todas as regiões anatómicas, houve um decréscimo no valor da variável à medida que o valor- b aumentou. Os valores obtidos com $b=500$ foram: [CSO ($68,95 \pm 2,37$), RPV ($85,50 \pm 15,88$), CC ($77,81 \pm 2,66$)]. Quando o valor- b aumentou para $b=1000$ os valores de SNR foram: [CSO ($64,68 \pm 2,09$), CC ($54,37 \pm 1,40$), RPV ($57,41 \pm 10,12$)]. Os valores foram sempre decrescendo à medida

que o valor- b aumentou até que com $b=3000$ se verificou [CSO ($29,55 \pm 0,93$), CC ($24,75 \pm 4,54$), RPV ($27,96 \pm 0,73$)]. Tabela 8

São apresentadas na Figura 57 as alterações nas imagens resultantes da variação do valor- b .

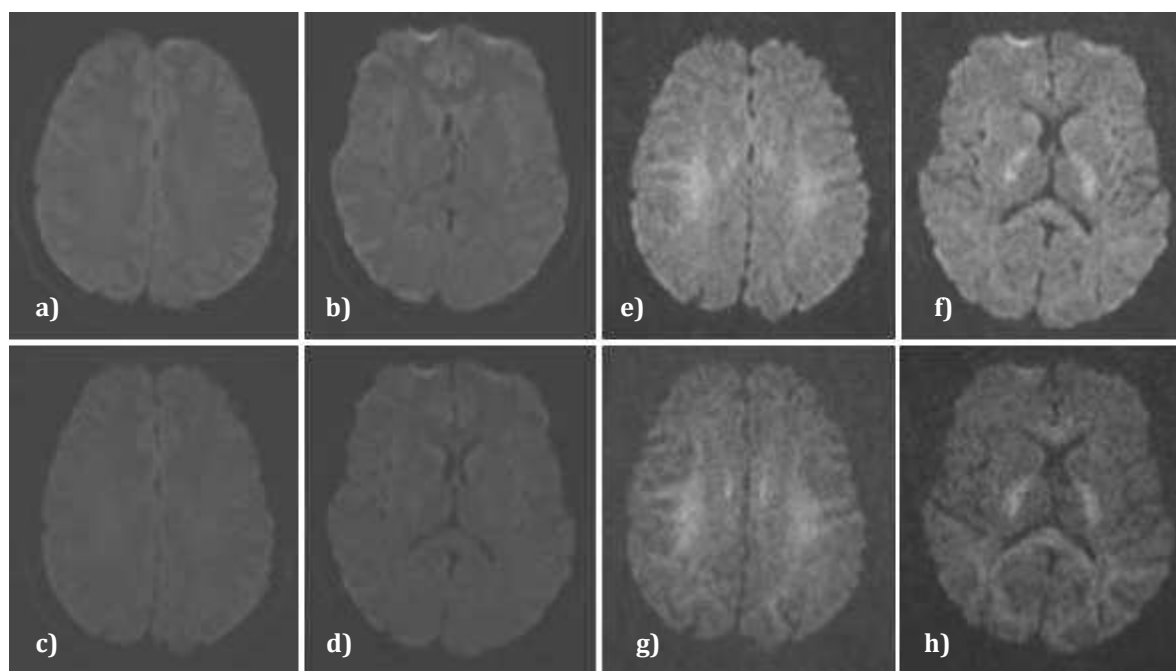


Figura 57 - Imagem em isotropia. a) Centro semi-oval com $b=500$ s/mm²; b) Núcleos da base com $b=500$ s/mm²; c) Centro semi-oval com $b=1000$ s/mm²; d) Núcleos da base com $b=1000$ s/mm²; e) Centro semi-oval com $b=2000$ s/mm²; f) Núcleos da base com $b=2000$ s/mm²; g) Centro semi-oval com $b=3000$ s/mm²; h) Núcleos da base com $b=2000$ s/mm². (Fonte: autor)

Tabela 9 - Valores da Relação entre o Contraste e o Ruído medido nas diferentes estruturas e valores- b .

	CNR (Relação entre o Contraste e o Ruído)			
	$b=500$	$b=1000$	$b=2000$	$b=3000$
Centro Semi-oval	$6,77 \pm 11,83$	$5,45 \pm 4,20$	$9,16 \pm 4,93$	$10,79 \pm 4,46$
Corpo Caloso	$10,78 \pm 9,08$	$6,04 \pm 4,85$	$5,60 \pm 2,51$	$17,38 \pm 3,42$
Região Peri-ventricular	$4,22 \pm 6,64$	$4,02 \pm 3,91$	$4,18 \pm 10,77$	$6,68 \pm 3,37$

As diferenças quanto à SNR no CSO, (pela ANOVA) mostraram-se estatisticamente significativas entre todos os valores b , com $p < 0,01$, exceto entre os valores $b=1000$

(64,68±2,09) e $b=500$ (68,95±2,37). No CC as diferenças da SNR são significativas em todos os valores- b [$b=500$ (77,81±2,66), $b=1000$ (54,37±1,40), $b=2000$ (32,90±0,80), $b=3000$ (27,96±0,73)], com $p<0,01$.

Na RPV observam-se diferenças estatisticamente significativas nos valores de SNR, (teste de *Friedman*), onde se verificam diferenças entre $b=3000$ (24,75±4,54) e $b=1000$ (57,41±10,12); entre $b=3000$ e $b=500$ (85,50±15,88) e entre $b=2000$ (31,40±11,29) e $b=500$, com $p<0,01$. Nos valores entre $b=3000$ - $b=2000$; $b=2000$ - $b=1000$ e $b=1000$ - $b=500$, com $p>0,01$, não se registaram diferenças estatisticamente significativas.

Pelo teste de dois fatores de *Friedman* os valores da Relação de Contraste-Ruído (CNR), nos CSO, apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores $b=3000$ e $b=1000$, entre $b=3000$ e $b=500$ e entre $b=2000$ e $b=1000$, com $p<0,01$. Diferenças não significativas foram obtidas entre os valores $b=1000$ e $b=500$; entre $b=2000$ e $b=500$; e entre $b=3000$ e $b=2000$, com $p>0,01$. Quanto ao CNR, no CC, verificam-se diferenças com valor estatístico entre $b=3000$ e os restantes valores- b , com $p<0,01$. Já entre os valores $b=2000$ e $b=1000$, entre $b=2000$ e $b=500$ e entre $b=1000$ e $b=500$ não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para os valores da variável CNR, com $p>0,01$.

No que diz respeito à RPV, com $p>0,01$, não se observaram diferenças estatisticamente significativas de CNR, independentemente do valor- b aplicado. Pode observar-se, na tabela 9, os valores da CNR, nas sequências de difusão, para cada uma das três regiões anatómicas.

Os valores do Rácio de Contraste (CR), no CSO, apenas apresentaram diferenças nos valores de CR, entre $b=2000$ e $b=500$, entre $b=3000$ e $b=500$, entre $b=3000$ e $b=1000$ e entre $b=2000$ e $b=1000$, ($p<0,01$). No Corpo Caloso, esta variável para os valores de CR, apresentou diferenças estatisticamente significativas entre $b=3000$ (0,407±0,009) e $b=2000$ (0,096±0,009) e entre $b=1000$ (0,061±0,007) e $b=500$ (0,073±0,008), com $p<0,01$. Com $p>0,01$ não se observam diferenças estatisticamente significativas entre os valores $b=2000$ e $b=1000$, entre $b=2000$ e $b=500$ e entre $b=1000$ e $b=500$.

Observam-se diferenças nos valores de CR na RPV, onde se verificam diferenças estatisticamente significativas entre $b=3000$ ($0,156\pm0,069$) e $b=1000$ ($0,035\pm0,032$) e entre $b=3000$ e $b=500$ ($0,023\pm0,033$), com $p<0,01$. As imagens adquiridas com os restantes valores- b , nesta região anatómica, não apresentaram, entre si, diferenças estatísticas para esta variável.

Quanto à análise qualitativa das imagens, obtida a partir da avaliação efetuada pelos 3 observadores, num total de 12 imagens por observador, foram classificadas quanto à “evidência da lesão”, “IS”, “contraste da lesão vs estruturas adjacentes” e “contorno da lesão”.

Verificou-se que quanto à IS da lesão, 2 dos 3 observadores indicaram que a lesão tem mais sinal na imagem obtida em $b=1000$;

Dois dos 3 observadores indicaram que a lesão é mais definida em $b=2000$ do que em $b=3000$ e muito mais nos valores- b inferiores, no entanto, os 3 observadores concordaram que, quanto à evidência da lesão, esta é superior na IS das imagens obtidas com $b=1000$.

Relativamente ao contorno da lesão, 3 em 3 observadores indicaram que existe melhor visualização do contorno da lesão em $b=2000$ do que em $b=3000$, contudo, 2 dos 3 observadores indicaram que, no global, o contorno da lesão é favorecido em $b=1000$.

Para o contraste entre a lesão e as outras estruturas, os 3 observadores indicaram que é pior em $b=500$ do que em $b=1000$. O valor b selecionado pelos 3 observadores para o atributo “contraste entre a lesão e o tecido cerebral envolvente” entre todos os valores- b , foi com $b=2000$.

Imagem ponderada em suscetibilidade (SWI)

A sub-amostra constou de 30 casos ($\♂=15$ e $\text{♀}=15$) com idades compreendidas entre 26 e 72 anos de idade ($\mu=45,633\pm14,165$ anos), estratificados nas seguintes faixas etárias: [25,30[; [30,40[; [40,50[; [50,60[e >60 anos.

Os critérios de inclusão foram o género, idade e ausência de patologia neurodegenerativa.

Os dados da avaliação do ferro (^{26}F) nos núcleos da base foram obtidos através do software SPINTM (*Signal Processing in NMR*, 2011, Detroit, MI, USA). Foram aplicados os testes estatísticos para avaliação da significância de acordo com a escala de medida das variáveis e pressupostos para utilização de estatísticas paramétricas ou não paramétricas. O IC assumido foi de 95%; $\alpha=5\%$.

Os valores médios (μ) e de dispersão (σ), referentes à concentração de ferro (^{26}Fe) em mg/100g de tecido cerebral neste grupo etário foram: Núcleo Caudado ($\mu=11,899\pm 2,669$); Putamen ($\mu=17,165\pm 2,669$); Globus Pallidus ($\mu=20,930\pm 6,033$); Tálamo ($\mu=15,356\pm 3,842$), Substância Nigra ($\mu=25,542\pm 7,247$) e Núcleo Rubro ($\mu=14,31\pm 2,756$).

Os resultados foram mais elevados nas estruturas basais do hemisfério esquerdo ($\mu=18,775\pm 4,760\text{mg}/100\text{g}$) do que nas do hemisfério direito ($\mu=17,263\pm 3,274\text{mg}/100\text{g}$) verificando-se pelo teste *t-student* que com $p=0,001$ as diferenças são estatisticamente significativas, com exceção da Substância Nigra e do Globus Pallidus ($p=0,56$) e ($p=0,7$).

Quanto ao género verificou-se haver maior concentração média de ferro (^{26}Fe) no género masculino corroborando estudos anteriores. (247) Os indivíduos do género feminino apresentam uma concentração média de ferro (^{26}Fe) de ($\mu=19,883\pm 0,416\text{mg}/100\text{g}$), enquanto que para o género masculino os valores são ($\mu=21,429\pm 0,374\text{mg}/100\text{g}$), sendo que pelo teste *t* estas diferenças são significativas com valor $p=0,01$. Verificou-se que este resultado só é verdadeiro para os grupos etários da terceira, quarta e quinta décadas de vida. Nos outros grupos etários este padrão inverteu-se sendo as mulheres a apresentarem valores médios de concentração de ferro superiores (^{26}Fe): ($\mu=24,496\pm 1,717\text{mg}/100\text{g}$) relativamente aos do género masculino ($\mu=19,452\pm 1,134\text{mg}/100\text{g}$). (Gráfico 9)

Quanto à avaliação por estrutura anatómica verificou-se haver uma concentração de ferro (^{26}Fe) mais elevada no género masculino na Substância Nigra e Putamen. Nas

restantes estruturas o género feminino possui uma maior concentração, como é o caso do Núcleo Caudado ($\sigma=12,591\pm2,200\text{mg}/100\text{g}$ e $\varphi=12,669\pm4,160\text{mg}/100\text{g}$). Estas diferenças entre o género masculino e feminino não se revelaram significativas com ($p=0,83$).

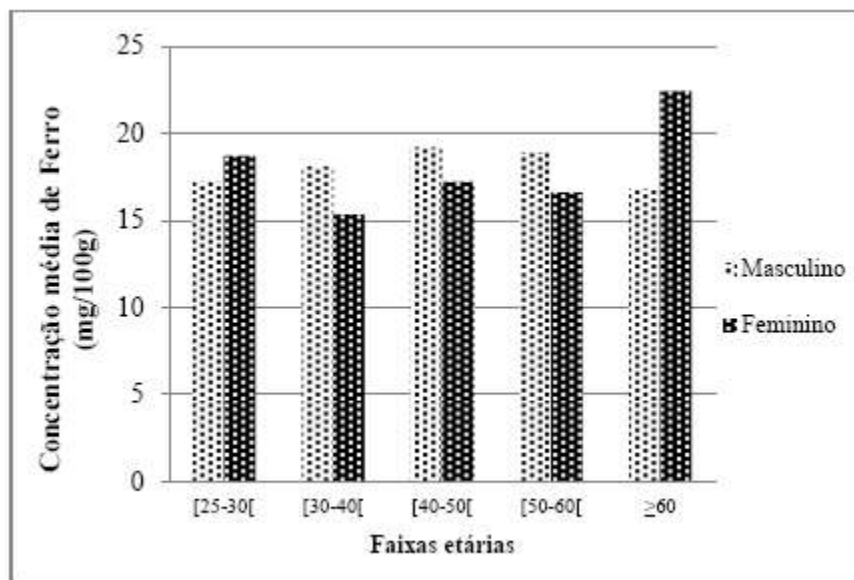


Gráfico 9 - Concentração média de ferro estratificada por género e grupo etário.

Em relação aos valores da concentração média de ferro por estrutura e grupo etário verificou-se não haver um padrão de variação constante ou um aumento proporcional sendo que a literatura também é inconsistente a este propósito. (130), (248) (Gráfico 10) No entanto, assumindo os valores médios globais da concentração de ferro verificaram-se mais elevados no grupo etário ≥ 60 com ($\mu=19,774\pm1,131\text{mg}/100\text{g}$) em que esta diferença se apresentou significativa com valor $p<0,05$.

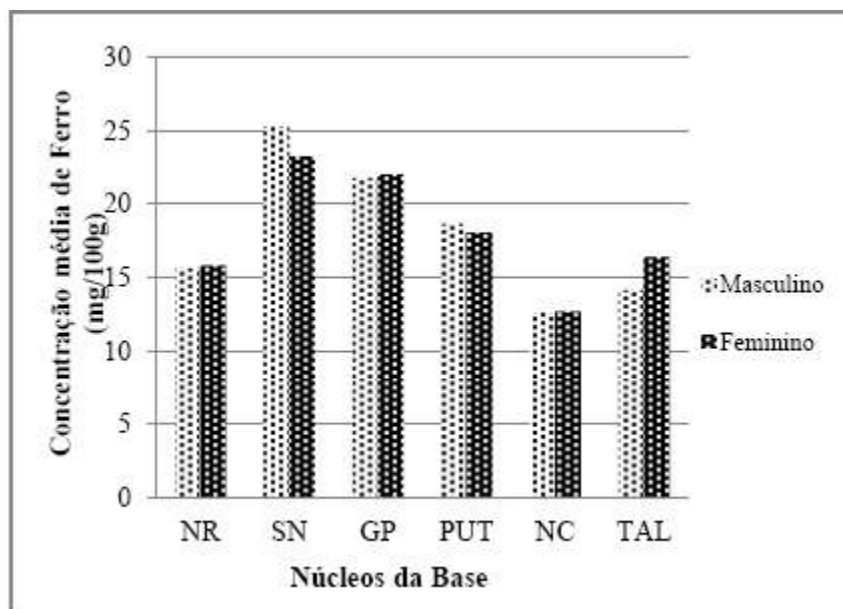


Gráfico 10 - Concentração média de ferro por estrutura anatômica e gênero.

No Núcleo *Rubro* a faixa etária com maior concentração de ferro (^{26}Fe) foi a de [30-40[, com ($\mu=17,089\pm2,982\text{mg}/100\text{g}$) e a menor a de [50-60[com ($\mu=14,311\pm1,397\text{mg}/100\text{g}$) sendo que o valor do grupo ≥ 60 registou um valor de ($\mu=16,250\pm4,687\text{mg}/100\text{g}$). (140)

Na Substância *Nigra* os valores médios calculados para a concentração de ferro (^{26}Fe) foram superiores na faixa etária [50-60[com ($\mu=25,641\pm4,886\text{mg}/100\text{g}$) e menores em [30-40[com ($\mu=21,615\pm7,161\text{mg}/100\text{g}$). (119), (176), (248)

O Núcleo Lenticular apresentou a sua maior concentração no grupo etário ≥ 60 com ($\mu=22,348\pm5,783\text{mg}/100\text{g}$), (125), sendo O *Globus Pallidus* e a Substância *Nigra* os elementos que apresentam mais concentração de ferro (^{26}Fe), na faixa etária de ≥ 60 com ($\mu=24,129\pm4,697\text{mg}/100\text{g}$) e ($\mu=24,249\pm4,689\text{mg}/100\text{g}$) respectivamente. (119), (249), (250)

Nos Tálamos o grupo etário com maior concentração de ferro (^{26}Fe) foi o de [50-60[com ($\mu=16,807\pm2,786\text{mg}/100\text{g}$) e com a menor o de [30-40[com ($\mu=12,964\pm4,325\text{mg}/100\text{g}$). (248)

Já o *Putamen* na faixa etária [20-30[possui uma concentração de ferro (^{26}Fe) de ($\mu=16,922\pm3,707$ mg/100g), aumentando na faixa etária [40-50[para ($\mu=18,405\pm3,633$ mg/100g) e na faixa etária ≥ 60 existe um aumento da concentração para ($\mu=22,348\pm5.783$ mg/100g).

No Núcleo Caudado na faixa etária [20-30[possui uma concentração de ferro (^{26}Fe) de ($\mu=13,914\pm3,168$ mg/100g), posteriormente na faixa etária [40-50[existe um aumento para ($\mu=11,847\pm1,845$ mg/100g) . Na faixa etária ≥ 60 existe um aumento da concentração para $15,471\pm4,672$ mg/100g.

Segundo a avaliação pelo SPIN[™] verificou-se que a Substância *Nigra*, o *Globus Pallidus*, *Putamen*, e o Núcleo Caudado são os núcleos da base com maior concentração em ferro (^{26}Fe). Quanto à lateralização, embora com uma diferença subtil, é o hemisfério esquerdo onde predomina a maior concentração. Nalguns grupos etários, embora com uma amostra pequena, foram os indivíduos do género masculino que se evidenciaram em concentração média de ferro (^{26}Fe) em relação aos do género feminino.

Imagem ponderada em difusão (DWI)

A quantificação da técnica de difusão na avaliação cerebral incidiu numa população total de 170 casos. Nesta componente de avaliação foram rejeitados 36 casos devido a achados clínicos imprevistos. Embora estes últimos respondessem aos critérios de inclusão, após visualizadas as imagens e consultado o relatório médico, verificou-se que não reuniam condições de análise atendendo às situações clínicas/técnicas listadas na tabela 10.

Foram, por isso, avaliados 134 casos selecionados conforme os critérios definidos na secção 4.6.1. Dos 134 casos foram analisadas 154 variáveis independentes e mais 18 recodificadas a partir das anteriores.

A caracterização da amostra quanto ao género, idade e classificação de evidências de doença microvascular (*status lacunar*) demonstrou que dos 134 casos, 59 são mulheres ($\text{♀}=44\%$) e 75 ($\text{♂}=56\%$) são homens. Na amostra, 87 casos têm 65 ou mais anos (considerados idosos) enquanto que 47 casos (35,1%) têm menos de 65 anos.

Não foram encontrados casos que preenchessem as condições da categoria “muito idoso”, ou seja, com idade ≥ 90 anos. (2)

Tabela 10 - Casos recolhidos e não analisados - causas de exclusão.

Número de casos excluídos por causa					
Lesão oncológica	Lesão vascular	Traumatismo	Lesão infecciosa	Doença desmielinizante	Problemas técnicos
Meningioma (2)	Hematomas (1)	Foco de contusão (1)	Encefalite Herpética (1)	Esclerose Múltipla (2)	Sequência DWI incompleta (18)
Plamocitoma (1)	Isquémia (2)	Sequela de TCE (1)	Captação leptomeníngea (1)		Marcada distorção geométrica (1)
Glioma (1)					
Tumor Pterigo-Palatino (1)	AVC embólico (1)				
Metástase (1)					
Glioblastoma (1)					

Status Lacunar e Género

Também se verificou que 95 casos (70,9%) apresentam a condição clínico-imagiológica de *status* lacunar e 39 casos, correspondendo a 29,1%, não possui essa condição. (Tabela 11)

Tabela 11 - Estatísticas descritivas de caracterização demográfica e clínica da amostra

	N	%
Masculino	59	44,0%
Feminino	75	56,0%
Idoso	87	64,9%
Não Idoso	47	35,1%
Com <i>Status</i> Lacunar	95	70,9%
Sem <i>Status</i> Lacunar	39	29,1%
Total	134	100,0%

Das 75 mulheres, 47 (62,7%) têm *status* lacunar e no género masculino a frequência é de 81,4% (48 em 59), os que apresentam a mesma condição clínico-imagiológica. (Gráfico 11) A mesma relação se verifica para o grupo das mulheres idosas e não idosas o que significa que, nesta amostra, todas as mulheres com idade \geq a 65 anos respondem à condição de *status* lacunar. No grupo dos homens, dos 48 com *status* lacunar, apenas 40 têm idade \geq a 65 anos. Há portanto 8 homens, com idade inferior a 65 anos, que têm *status* lacunar. Sem *status* lacunar existem 11 homens.

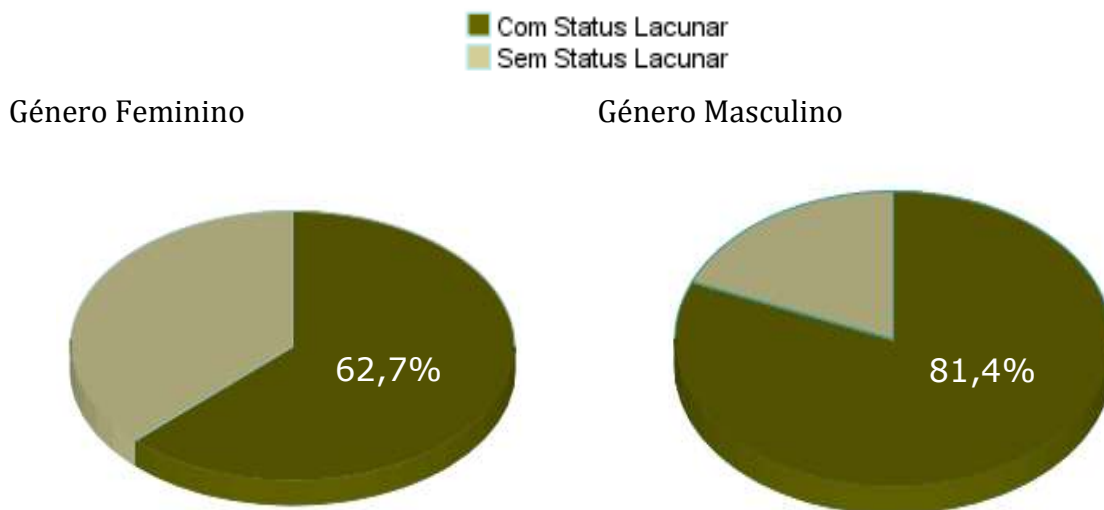
Pareceu aqui notar-se uma tendência para o grupo dos homens ser aquele que apresenta, com maior frequência, a condição de *status* lacunar tal como se pode ler no gráfico 11.

A Tabela 12 indica que a variável idade, no grupo dos homens apresentam um mínimo de 19 anos e um máximo de 83 e nas mulheres, um mínimo de 16 e máximo de 86 anos. Nos dois géneros apenas a partir dos 39 anos se identificou a condição de *status* lacunar.

Tabela 12 - Cruzamento das variáveis Idade, género e doença microvascular.

	Idade					
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	N
Masculino	19	83	65	13	70	59
Feminino	16	86	64	16	69	75
Com <i>Status</i> Lacunar	39	86	70	10	71	95
Sem <i>Status</i> Lacunar	16	80	52	16	52	39

Gráfico 11 - Distribuição da variável *status* lacunar por gênero.



Na presença de duas variáveis qualitativas, e com 20% das células com contagem inferior a 5, aplicou-se o teste não paramétrico de independência do χ^2 para análise do cruzamento entre o gênero e o *status* lacunar. Este teste permite concretizar que o valor- p ($p=0,018$), é menor que α , ou seja, que a condição clínico-imagiológica de *status* lacunar não segue uma distribuição uniforme em relação à variável gênero logo, não é independente do gênero.

Obtiveram-se estatísticas descritivas das 36 variáveis da medida de intensidade do sinal (IS) na sequência DWI, nas estruturas anatómicas bilaterais: Região Fronto-calosa (FC); Tálamos e centros semi-ovais (CSO). Para cada uma destas regiões foi medida a intensidade do sinal nas imagens em $b=0$; e $b=1000$ s/mm², nas 3 orientações ortogonais da anisotropia X, Y e Z, na Isotropia e no mapa ADC. Foram obtidas 12 medidas por cada região anatómica totalizando 36 avaliações para cada caso logo, 4824 medidas no total dos casos.

Alguns casos foram eliminados por se apresentarem como *outliers* severos, sendo considerado como possíveis causas os erros associados ao procedimento de medida ou distorção de imagem, relacionada com correntes de *Eddy*, pouco evidente na

observação visual. Deste modo os casos válidos foram entre 127 e 129 para o ADC, e as restantes avaliações dos casos válidos em análise variaram entre 131 e 134.

Os valores médios para a variável da IS nas imagens de anisotropia na região Fronto-calosa direita foram ($\mu=3,1$ a $3,8\pm1,4$). Na Fronto-calosa esquerda foram ligeiramente inferiores ($\mu=2,8$ a $3,9\pm1,6$). (tabela do APÊNDICE XX)

Para a mesma variável medida em $b=0$ os valores obtidos, em ambos os hemisférios cerebrais, foram ($\mu=0,28\pm0,49$) e a isotropia obteve valores médios de ($\mu=3,5\pm1,5$) também bilateralmente. Nos centros semi-ovais os valores obtidos das imagens em anisotropia variaram entre ($\mu=0,13$ a $0,16\pm0,01$) e para a isotropia foi de ($\mu=0,15\pm0,01$) em ambos os lados direito e esquerdo do cérebro.

Na substância cinzenta avaliada bilateralmente ao nível dos tálamos óticos (plano de *Flechsigs*) encontraram-se valores de ($\mu=0,13$ a $0,14\pm0,01$). Nas imagens de isotropia bilateralmente, os valores médios foram ($\mu=0,14\pm0,01$). (Conforme tabela do APÊNDICE XX)

Para um α de 5%, de acordo com o teste não paramétrico para análise de variância de dois fatores de *Friedman*, na IS, em todas as regiões estudadas, entre o hemisfério direito e esquerdo, as diferenças são significativas ($p=0,00$), bem como a significância do coeficiente de concordância de *Kendall* para o método de análise. O mesmo resultado foi obtido na SB FC na qual, os valores de anisotropia, $b=0$ e isotropia apresentaram-se estatisticamente significativos ($p=0,00$), para a existência de diferenças nas distribuições dos valores quando avaliados o hemisfério direito e o esquerdo. Podemos assim afirmar que, com base em valores com significância estatística ($p=0,00$), rejeita-se a hipótese nula de que as distribuições dos valores das variáveis entre o lado direito e esquerdo do cérebro são iguais para as variáveis $b=0$, anisotropia e isotropia na SB e SC.

Anisotropia

Aplicou-se o método de análise de regressão linear múltipla para tentar prever, quais as direções ortogonais (X, Y ou Z) que mais contribuem para explicar a variação da isotropia nas três regiões anatômicas em estudo. A variável dependente foi a IS da isotropia e as variáveis explicativas consideradas foram a IS média nas 3 direções ortogonais. Aplicou-se a análise de correlação para identificar o grau de associação entre as variáveis independentes e dependente e registaram-se valores de correlação significativos de $R=0,826$, $R=0,968$ e $R=0,971$ com ($\alpha=0,01$) para a associação entre a anisotropia em X, Y e Z respectivamente, na RFC. Nos CSO as correlações obtiveram coeficientes de $R=0,12$; $R=0,24$ e $R=0,22$ para as direções X, Y e Z respectivamente, com $\alpha=0,01$ e $\alpha=0,05$. Entre o valor médio da IS da isotropia nos CSO e o mesmo indicador medido na direção X não foi verificada associação. Para a direção Y foi verificada significância ao nível $\alpha=0,01$ e para a direção Z de $\alpha=0,05$.

Na substância cinzenta medida nos tálamos todas as correlações entre a média da IS na isotropia e o mesmo indicador medido nas imagens em X, Y e Z foram significativas ao nível $\alpha=0,01$, porém com valores de correlação baixos revelando uma correlação em sentido positivo fraca-a-moderada: (X; $R=0,352$); (Y; $R=0,306$); (Z; $R=0,279$).

Pela estatística *Durbin-Watson* existe independência de erros das variáveis residuais tendo-se obtido o valor de $d=1,68$ para a RFC, $d=1,92$ para os CSO e $d=1,96$ para os tálamos. O teste de normalidade indicou que as observações registradas em X, Y e Z não seguem distribuições normais [$K-S(132)=0,119$; $p=0,00$] na RFC, nem nos CSO com [$K-S(132)=0,162$; $p=0,00$] e [$K-S(132)=0,149$; $p=0,00$] para os tálamos. Porém pelo argumento do teorema do limite central, com 132 graus de liberdade, prosseguiu-se na aplicação do modelo. A estatística de independência de multicolinearidades entre as variáveis independentes apresentou valores elevados para a tolerância e valores VIF entre 1,272 e 1,684. Apenas na RFC se verificou associação das variáveis independentes com valores VIF entre 3,6 a 10,4. Todas as variáveis aleatórias residuais apresentaram valor esperado nulo.

A ANOVA com valores $p < 0,05$ revelou que o modelo de regressão é adequado. O coeficiente de determinação múltiplo ajustado (Adjusted R Square) indicou os valores $R^2 = 0,99$ na RFC, $R^2 = 0,019$ nos CSO e $R^2 = 0,10$, nos tálamos, o que significa que apenas na RFC se pode considerar que a anisotropia em X, Y e Z explica de forma relevante (99%) a variação da isotropia.

A análise de regressão linear permitiu assim identificar as variáveis independentes “FC direita e esquerda em X” ($\beta = 0,50$; $t(132) = 0,159$; $p = 0,002$), “FC direita e esquerda em Y” ($\beta = 0,396$; $t(132) = 14,6$; $p = 0,00$), “FC direita e esquerda em Z” ($\beta = 0,57$; $t(132) = 22,7$; $p = 0,00$). De acordo com o modelo de ajustamento a maior contribuição da anisotropia para a variação da isotropia na RFC é sobretudo sustentada pelas direções X e Z.

Segundo os valores de significância de β o modelo de regressão não considera estatisticamente significativas as diferenças entre as contribuições dos restantes valores obtidos em anisotropia (X, Y e Z), nos CSO e tálamos, para explicar a variação ocorrida nas respetivas imagens de isotropia, ou seja, as 3 direções têm contributos semelhantes para a isotropia sem que exista qualquer uma que se distinga.

ADC

O ADC foi quantificado através de ROI oval com cerca de 1cm^2 nas mesmas regiões anatómicas. Obtiveram-se valores globais médios de IS ($\mu = 0,79$ a $0,83 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

Verificou-se que não existem consideráveis oscilações entre os valores médios do ADC no hemisfério cerebral direito ($\mu = 0,803 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) em relação ao esquerdo ($\mu = 0,806 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

Verificados os pressupostos de normalidade da distribuição e de homogeneidade de variâncias (*K-S* com $p = 0,20$ e *Levene* com $p = 0,36$) para a variável ADC aplicou-se o teste *t*-student em relação às diferenças entre os dois hemisférios. Para os valores do ADC pelo método de análise da marcação da ROI, concluiu-se que não existem

diferenças estatisticamente significativas na distribuição média do ADC entre o hemisfério direito e o esquerdo.

Na RFC direita e esquerda obteve-se $t(132) = 0,419$; $p = \text{n.s.}$. Nos tálamos a distribuição do ADC no hemisfério direito e esquerdo também não revelou diferenças estatisticamente significativas: $t(132) = -0,628$; $p = \text{n.s.}$ e o mesmo resultado se verificou nos centros semi-ovais $t(132) = 0,698$; $p = \text{n.s.}$.

A medida de associação *Eta* permite justificar uma associação entre o ADC do hemisfério direito e esquerdo e o *status* lacunar de 18 e 17% respetivamente com valores de associação de ($R=0,81$) e ($R=0,82$) para o ADC direito e esquerdo respetivamente nos indivíduos com *status* lacunar e de ($R=0,77$) e ($R=0,78$) para os indivíduos sem *status* lacunar. A variação do ADC é explicada pela existência da condição clínica de *status* lacunar em $\eta^2=34\%$ no hemisfério direito e em $\eta^2=31\%$ no hemisfério esquerdo.

Quando calculado o ADC pelo método exponencial apresentado na equação 9, segundo (Shaefer, P. *et al.*, 2000), obtêm-se os seguintes valores da medida do ADC, admitindo mínimas variações em relação ao método anterior: ADC FC direita ($\mu=0,835 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,084$), (range, 0,51-1,18); ADC FC esquerda ($\mu=0,831 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,141$), (range, 0,3-1,34); ADC CSO direito ($\mu=0,836 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,13$), (range, 0,61-1,35); ADC CSO esquerdo ($\mu=0,832 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,109$), (range, 0,71-1,24), nos tálamos os valores obtidos foram: ADC do tálamo direito ($\mu=1,49 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,50$), (range, 1,0-2,0) e o ADC do tálamo esquerdo foi ($\mu=1,47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,50$), (range, 1,0-2,0). Os resultados estatísticos foram porém diferentes entre os métodos de cálculo, tendo-se obtido pelo teste de *Friedman* de amostras relacionadas que para a substância branca com um valor ($p=0,005$) as diferenças entre o hemisfério direito e esquerdo na região FC e no CSO são estatisticamente significativas. Para a substância cinzenta, nos tálamos, as diferenças não foram significativas com um valor ($p=0,521$).

Estas distribuições estão correlacionadas entre si, tal como apresentado na tabela 13, com valores de *R* moderados (Par 1 ; $R=0,55$; $p=0,00$) e elevados (Par 3; $R=0,81$; $p=0,00$). No Par 2, correspondendo às regiões talâmicas, a distribuição do ADC entre o

lado direito e esquerdo obteve uma baixa correlação e o teste não foi significativo do ponto de vista estatístico (Par 2; $R=0,15$; $p=0,81$).

Tabela 13 - Correlações entre os valores do ADC nos hemisférios direito e esquerdo nas regiões anatómicas estudadas.

		N	Correlação	Sig.
Par 1	CalADCFCDDta & CalADCFCDEsq	133	,555	,000
Par 2	CalADCTalDDto & CalADCTalDEsq	133	,152	,081
Par 3	CalADCCSODto & CalADCCSOEsq	133	,815	,000

ADC, Género e status lacunar

A estatística paramétrica *t*-student para a igualdade de médias verificou que o valor do ADC para todos os homens foi ($\mu=0,816\pm0,124\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$), superior ao das mulheres ($\mu=0,804\pm0,094\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$), (Tabela 14) porém essa diferença não é significativa do ponto de vista estatístico, $t(129)=0,637$; $p=0,525$, n.s. com $\alpha \leq 0,05$.

A medida de associação *Eta* apresentou um valor de $\eta=0,056$ com ($\eta^2 = 0,03$) para a associação entre as variáveis ADC e género o que significa que apenas 3% da variação do ADC é justificado pelo género.

Tabela 14 - Valores médios do ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) por género.

Género	Média do		
	ADC	N	Desvio Padrão
Masculino	,8163	57	,12489
Feminino	,8040	72	,09478
Total	,8094	129	,10883

Verificámos que no género masculino a média do ADC nos indivíduos com *status* lacunar obteve um valor de ($\mu=0,84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e nos indivíduos sem *status* lacunar ($\mu=0,77 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). No género feminino os casos com *status* lacunar têm um valor médio de ADC de ($\mu=0,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), e sem *status* lacunar de ($\mu=0,79 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

O teste *t* de amostras independentes revelou que existem diferenças no valor médio da distribuição das observações do ADC nos indivíduos, por género, com e sem *status* lacunar, porém não são significativas para o género feminino $t(70)=1,501$; $p=0,138$ *n.s.* nem para o género masculino $t(55)=1,452$; $p=0,152$ *n.s.*

A medida *Phy*, para avaliações simétricas, estimou o grau de dependência entre as duas variáveis tendo-se obtido um valor de 20% para a medida de associação entre as variáveis género e idade segundo a condição de *status* lacunar.

A média do ADC nos casos que se apresentam com *status* lacunar é ($\mu=0,82 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Os que não têm a condição de *status* lacunar vão de ($\mu=0,77$ a $0,83 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Foi aplicado o teste não paramétrico *U de Mann-Whitney* tendo-se apurado que as diferenças nos valores do ADC entre quem tem *status* lacunar e quem não tem são significativas ($p=0,008$).

O teste não paramétrico *U Mann-Whitney* revelou também que a média das distribuições dos valores de ADC diferem entre quem tem *status* lacunar e quem não tem, apresentando-se com valores estatisticamente significativos na região FC direita, FC esquerda, tálamo esquerdo e CSO direito com valores de significância $p=0,038$; $p=0,048$; $p=0,045$ e $p=0,007$, respetivamente. No tálamo direito e CSO esquerdo as diferenças na distribuição do ADC entre as categorias do *status* lacunar não foram estatisticamente significativas com $p=0,07$ e $p=0,09$.

A medida de associação do ADC entre hemisférios cerebrais homolaterais em relação aos indivíduos com e sem *status* lacunar revelou que existem diferenças entre o ADC do hemisfério esquerdo e do direito nos indivíduos com e sem *status* lacunar. [HE SL ($\mu=0,82 \pm 0,10$)]; [HE S/SL ($\mu=0,78 \pm 0,71$)]; [HD SL ($\mu=0,81 \pm 0,12$)] e [HD S/SL ($\mu=0,77 \pm 0,72$)].

A medida de associação *Eta-squared* $\eta^2=0,034$ e $\eta^2=0,031$ permite afirmar que a variação do ADC é explicada pela presença de *status* lacunar em 3,4% para o hemisfério direito e em 3,1% para o hemisfério esquerdo. (Tabela 15)

Tabela 15 - Associação entre o ADC nos hemisférios homolaterais e o *status* lacunar.

StatuLac		ADCDta	ADCEsq
Com <i>Status</i> Lacunar	Mean	,8188	,8208
	N	91	90
	Std. Deviation	,12054	,10909
Sem <i>Status</i> Lacunar	Mean	,7742	,7822
	N	38	38
	Std. Deviation	,07258	,07173
Total	Mean	,8057	,8093
	N	129	128
	Std. Deviation	,11024	,10076

Medidas de Associação		
	Eta	Eta Squared
ADCDta * StatuLac	,185	,034
ADCEsq * StatuLac	,176	,031

Verificou-se ainda a existência da concordância dos dois métodos de cálculo do ADC ou seja a avaliação através da IS medida por ROI na imagem do mapa ADC e o método de cálculo monoexponencial. O método estatístico utilizado foi o de *Bland-Altman* tendo-se obtido um valor de concordância de 90%, ou seja, a diferença das medidas obtidas com cada um dos métodos e para cada uma das medidas foi reduzida (baixo erro sistemático), bem como obteve baixa dispersão do registo dos valores (baixo erro aleatório) admitindo uma elevada precisão de ambos os métodos.

O teste t de amostras emparelhadas permitiu concluir que os valores de ADC obtidos pelos dois métodos obtiveram valores ($p=0,162$; $0,693$; $0,736$; $0,478$) entre os pares de variáveis: RFC direitas e esquerdas e tálamos direitos e esquerdos, rejeitando-se assim a hipótese nula: H_0 : *Os valores médios obtidos pelos dois métodos de cálculo do ADC são estatisticamente diferentes.*

Admitiu-se haver diferenças significativas (não se rejeita H_0) entre os valores médios obtidos pelos dois métodos nos pares medidos nos CSO direitos e esquerdos com valores de significância $p=0,009$ e $p=0,006$ respetivamente.

ADC por regiões anatómicas e idade

A medição do ADC verificou que o valor médio obtido na substância branca foi ($\mu=0,84\pm0,11\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Com menos de 65 anos o valor médio foi ($\mu=0,79\pm0,10\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$). (Tabela 16)

Quando analisados os valores por região anatómica encontraram-se os seguintes valores médios de ADC ($\mu=0,85\pm0,081\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) na RFC direita, ($\mu=0,85\pm0,13\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) na RFC esquerda, ($\mu=0,85\pm0,13\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) no CSO direito e ($\mu=0,84\pm0,11\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) no esquerdo CSO para os indivíduos idosos. Nos não idosos os valores do ADC foram consideravelmente mais baixos ($\mu=0,79\pm0,72\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) na RFC direita, ($\mu=0,78\pm0,13\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) na RFC esquerda, ($\mu=0,82\pm0,13\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) no CSO direito e ($\mu=0,80\pm0,09\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) no CSO esquerdo. (Tabela 16)

Na substância cinzenta os casos com menos de 65 anos de idade obtiveram valores de ($\mu=0,796\pm0,12\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) e os casos com mais de 65 anos registaram valores de ($\mu=0,797\pm0,08\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$). (Tabela 17)

Tabela 16 - Valores de ADC medidos na substância branca nos grupos com 65 ou mais anos e nos grupos com menos de 65 anos.

	Idade	N	Média	Desvio Padrão	Erro padrão da média
CalADCFCDta	>= 65,00	86	,8595	,08185	,00883
	< 65,00	47	,7928	,07204	,01051
CalADCFCEsq	>= 65,00	86	,8599	,13713	,01479
	< 65,00	47	,7800	,13676	,01995
CalADCCSODto	>= 65,00	86	,8450	,13070	,01409
	< 65,00	47	,8211	,13055	,01904
CalADCCSOEsq	>= 65,00	86	,8455	,11437	,01233
	< 65,00	47	,8072	,09514	,01388

Em todas as medidas do ADC, na SB da RFC e CSO, são registados valores superiores nos indivíduos com mais de 65 anos e inferiores nos de idade inferior a este valor. (Tabela 16)

Quando aplicado o teste t para a igualdade de médias na distribuição do ADC obteve-se que $t(127)=0,556$; $p=0,579$; $n.s.$ e rejeita-se H_0 : *As médias de ADC medido na SB nos grupos de indivíduos idosos e não idosos são iguais*. Pode-se assim afirmar que na substância branca existem diferenças estatísticas significativas na média do ADC entre os indivíduos com 65 ou mais anos (idosos) e os não idosos (< 65 anos). Na substância cinzenta o resultado das diferenças foi igual do ponto de vista estatístico com $t(126)=-0,68$; $p=0,946$; $n.s.$

Quando analisada a distribuição média do ADC pelo grupo dos idosos e não idosos em relação às diferentes regiões anatómicas em estudo e o *status* lacunar obteve-se pelo teste *U Mann-Whitney* para análise de igualdade de médias das distribuições do ADC e da variável idoso, valores que levam à rejeição da hipótese nula a qual enuncia que H_0 : *As distribuições do ADC nas regiões anatómicas em estudo são iguais*. Este teste permite afirmar que existem diferenças na variação do ADC em função do grupo dos idosos (≥ 65) anos e dos não idosos nas diferentes regiões anatómicas em estudo. A significância do teste foi de ($p=0,56$) para todas as regiões anatómicas e ($p=0,82$) para o ADC do centro semi-oval (CSO) esquerdo. Apenas o teste não foi significativo para a

igualdade de médias na distribuição do ADC medido no CSO direito, no grupo dos idosos e não idosos com ($p=0,02$) tendo-se, neste caso, aceitado a hipótese nula. Afirma-se, por isso, que a distribuição média do ADC tem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos dos idosos e dos não idosos, exceto no CSO direito.

O coeficiente não paramétrico de *Spearman* entre os valores do ADC em todas as regiões do cérebro estudadas e a idade apresenta valores de correlação moderados, positivos e significativos ($r_s p \leq 0,01$) exceto entre o valor do ADC no CSO direito com ($r_s p=0,97$). Os valores do ADC medidos na SB da região FC e CSO obtiveram valores de correlação positivos e fortes entre os hemisférios homolaterais ($r_s=0,86$) e ($r_s=0,91$) respetivamente.

Na substância cinzenta talâmica regista-se o mesmo resultado, ou seja, os valores médios do ADC são superiores nos indivíduos de idades superiores apresentando ($\mu=0,80 \pm 0,266 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) no tálamo direito em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e ($\mu=0,78 \pm 0,069 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) em idades inferiores a esse valor. No tálamo esquerdo assinalamos igual tendência para o aumento do ADC nos indivíduos mais idosos com ($\mu=0,84 \pm 0,096 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e ($\mu=0,76 \pm 0,108 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) em indivíduos com menos de 65 anos. (Tabela 17)

Pela aplicação do teste t para igualdade de médias em amostras independentes verificou-se que os valores de p apenas se situam abaixo do nível de significância α , para um IC 95%, no tálamo esquerdo com $t(131)=4,38$; $p=0,00$. Para o tálamo direito obteve-se a estatística $t(131)=0,659$; $p=0,511$ n.s..

Tabela 17 - Valores de ADC medidos na substância cinzenta basal nos grupos com 65 ou mais anos, e nos grupos com menos de 65 anos.

	Idade	N	Média	Desvio Padrão	Erro padrão da média
CalADCTalDto	>= 65,00	86	,8088	,26603	,02869
	< 65,00	47	,7828	,06984	,01019
CalADCTalEsq	>= 65,00	86	,8405	,09676	,01043
	< 65,00	47	,7600	,10883	,01587

Quando correlacionámos o valor do mapa ADC com a isotropia obtiveram-se valores de correlação de *Spearman* moderados e de sentido negativo entre o ADC e a isotropia da RFC ($r_s=-0,378$); nos tálamos ($r_s=-0,415$) e nos CSO ($r_s=-0,417$). Todas as associações foram significativas ao nível de $\alpha=0,001$. (Tabela 18)

Tabela 18 - Correlações entre o ADC e a isotropia nas regiões FC, tálamos e CSO.

		ADC	FCIso=MEAN(FCDtaISO,FCEsqISO)	TalIso=MEAN(TalDtoISO,TalEsqISO)	CSOIso=MEAN(CSOEsqISO,CSODtoISO)
Spearman's rho					
ADC	Correl. Coefficient	1,000	-,378**	-,415**	-,417**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000
	N	129	129	128	128
FCIso=MEAN(FCDtaISO,FCEsqISO)	Correl. Coefficient	-,378**	1,000	,945**	,959**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000
	N	129	134	133	133
TalIso=MEAN(TalDtoISO,TalEsqISO)	Correl. Coefficient	-,415**	,945**	1,000	,966**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000
	N	128	133	133	133
CSOIso=MEAN(CSOEsqISO,CSODtoISO)	Correl. Coefficient	-,417**	,959**	,966**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.
	N	128	133	133	133

**). Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ADC e HSB

A análise descritiva da SB, $N=132$, revelou que a classificação média da HSB periventriculares foi (1,20) com valor mediano em (1,00) e para as HSB profundas foi (1,21) com mediana também em (1,00). O volume médio da SB do hemisfério direito avaliado em 124 casos ($\mu=283392,98 \pm 83845,91 \text{ mm}^3$) é superior ao do hemisfério esquerdo $N=122$ ($\mu=280481,11 \pm 79765,23 \text{ mm}^3$). (Tabela 19)

O teste t revela que a média das HSB nos indivíduos com mais de 65 anos é ($\mu=1,32$) e nos não idosos (<65 anos) é ($\mu=0,93$). Esse valor é significativo $t(132)=2,612$; $p=0,01$, admitindo a afirmação que as diferenças existentes no valor médio das HSB são significativas entre os indivíduos idosos e não idosos.

Tabela 19 - Estatísticas descritivas do volume e classificação das hiperintensidades da substância branca.

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	N
SB Total	240787,3	1174754,2	561340,73	1600496,31	545005,90	122
SB Hemisfério Direito	125965,2	592350,8	283392,98	83845,91	277412,00	121
SB Hemisfério Esquerdo	114822,0	582403,3	280481,11	79765,23	273613,45	122
SB Hiperintensidades	2,0	179,40	41,43	35,23	32,20	121
HSB_Perivent	,00	3,00	1,20	,93	1,00	132
HSB_Prof	,00	3,00	1,21	,91	1,00	132

O coeficiente de correlação de *Spearman* apresentou uma variação de sentido oposto entre os valores das HSB e o volume da SB com uma intensidade de correlação baixa. O que significa que quando aumentam as HSB o volume da SB diminui.

O teste t para amostras independentes revelou que as diferenças nos valores médios do volume da SB e a média das hiperintensidades não são significativas: $t(120)=-0,366$; $p=0,715$, *n.s.*.

A correlação não paramétrica de *Spearman* entre a média da avaliação das HSB, classificadas por escala visual, e a média do ADC medido na SB (FC e CSO) obteve

baixa correlação, $r_s=0,13$, no entanto, verificam-se valores positivos de correlação permitindo reconhecer um sentido unidirecional na evolução das variáveis, o que admite a afirmação de que quando as HSB aumentam o valor do ADC também aumenta.

O ADC na SB tem um valor médio de ($\mu=0,82\pm0,12\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) para os valores de HSB acima de ($\mu=1,14$). Abaixo deste valor, ou seja, para menor grau de HSB o valor do ADC médio na SB é ($\mu=0,80\pm0,09\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) sendo possível afirmar que o ADC tem valores mais elevados na SB quando se verifica um grau superior de HSB. A estatística t concretiza que os valores do ADC medidos na SB são diferentes em função das HSB, porém, sem significância estatística: $t(127)=1,33$; $p=n.s.$

Atrofia cerebral

A avaliação da dimensão do sistema ventricular pelo índice de Evan, em todos os indivíduos da amostra, registou o valor médio de 0,29 sendo considerado ectasia do sistema ventricular valores iguais ou superiores a 0,3; ($\mu=0,29\pm0,04$), (range 0,14 a 0,39).

Como complemento à determinação da dimensão do sistema ventricular a avaliação do ângulo caloso obteve um mínimo em $86,4^\circ$ e um máximo em $143,5^\circ$. A mediana situou-se no valor $121,0^\circ$ e a média em $120,4^\circ$. Medidas superiores a 90° são consideradas acima do normal e indicativas de expansão do sistema ventricular sob condições de atrofia cerebral. (APÊNDICE XXI - Tabela estatísticas descritivas).

Os valores da avaliação volumétrica das estruturas anatómicas, processados pela aplicação *FreeSurfer*, foram extrapolados após o processamento de parcelização segundo o referencial anatomo-morfológico MNI305 e apresentados em mm^3 . Para o sistema ventricular as estruturas anatómicas avaliadas bilateralmente foram: Ventrículos laterais, terceiro, quarto e quinto ventrículos e plexos coroídeos. Foi ainda considerado o volume total do LCR.

Também foram consideradas na avaliação o volume da SB e da SC parcial e total, das hiperintensidades e das hipointensidades da SB; dos núcleos basais: *Putamen*, pálido,

caudado, tálamo, núcleo *accumbens*, e das estruturas: amígdala, quiasma ótico, hipocampo e corpo caloso sendo este último dividido nos seus segmentos: joelho, tronco, metade posterior (istmo) e esplénio. Foram ainda analisados os volumes globais: Volume total de segmentação com e sem ventrículos, e o volume supratentorial sem incluir o volume dos ventrículos.

A determinação dos valores das estatísticas descritivas, quanto a essas estruturas, encontram-se na tabela 20. Far-se-á apenas referência às medidas de assimetria (média) e dispersão (desvio padrão) das estruturas que contribuíram para a análise do estudo.

Tabela 20 - Estatísticas descritivas dos volumes das estruturas anatómicas em mm³.

	Mínimo	Máximo	Média	Desv-padrão	Mediana	N
VLESQ	494,20	48432,10	14353,40	8965,58	13101,60	121
VLESQinf	,00	1758,30	365,41	377,64	258,60	118
SBCerebESQ	8405,10	33608,20	16866,37	6299,13	14928,45	122
SCCerebESQ	26750,30	70985,60	47941,07	8080,02	48540,80	119
TalESQ	3757,40	12286,90	7690,95	1485,25	7628,80	122
CaudadoESQ	447,90	6448,80	3329,04	948,23	3349,50	121
PutamenESQ	1872,70	6970,30	3881,53	940,22	3726,20	122
PalidoESQ	611,90	2395,40	1355,44	327,54	1310,80	120
Terc_Vent	88,80	4510,10	1886,75	821,91	1887,15	122
Quarto_Vent	66,80	3337,30	1648,86	700,57	1584,05	122
BrainStem	10104,90	29933,20	21657,03	3690,10	21824,30	122
HipocESQ	1348,80	6004,50	4207,17	738,24	4238,15	118
AmigdalaESQ	81,90	1730,40	1084,68	299,01	1104,70	122
LCR	374,70	3827,90	1925,70	685,71	1962,40	121
AcumbESQ	44,60	750,10	276,89	146,72	260,95	122
VentralESQDC	1125,00	5392,10	3515,06	706,92	3583,65	122
PlexoCorESQ	108,40	4888,00	1201,33	831,03	1057,60	122
VLDTO	183,90	48258,40	13822,91	9932,86	11693,05	122
VLDTOinf	1,00	1323,70	284,49	290,20	185,00	116
SBCerebDTO	1006,80	36223,20	16591,28	6885,54	15184,10	122
SCCerebDTO	26508,90	71709,70	48977,12	8010,48	48627,70	122
TalDTO	2420,20	11129,40	6504,62	1435,55	6375,15	122
CaudadoDTO	654,20	6528,70	3091,89	1044,40	3012,55	122

Otimização da anisotropia fronto-calosa e [RM 1,5T] no idoso normal e com risco cérebro-vascular

PutamenDTO	2151,50	6043,40	4095,96	865,14	3998,15	122
PalidoDTO	169,20	2425,20	1343,57	380,94	1332,55	122
HipocDTO	1510,90	5880,90	3960,05	750,96	3999,40	122
AmigdalaDTO	550,80	1751,40	1199,16	250,95	1208,85	122
AcumbDTO	40,10	718,70	286,41	152,74	257,20	122
VentralDTODC	1701,10	5316,30	3574,04	638,05	3550,75	122
PlexoCorDTO	75,80	4746,90	1259,96	878,29	1085,75	122
Quinto_Vent	,00	77,00	16,04	15,95	10,70	122
SBHipointensid	1819,30	22774,40	6928,12	3659,15	6128,00	119
SBHiperintensid	2,00	179,40	41,43	35,23	32,20	121
QuiamaOtico	11,40	538,50	234,72	93,99	232,60	121
CCEsplenio	77,80	1741,40	827,47	334,64	895,50	119
CCMetPost	101,70	742,30	332,29	116,90	314,30	115
Cctronco	76,80	661,20	324,00	99,49	328,35	116
CCJoelho	19,00	619,70	331,51	109,56	316,65	114
CCRostro	23,40	1325,00	701,06	217,09	718,15	118
VolSegTOTAL	437761,00	1549094,00	1140695,03	170610,38	1134769,00	119
VolTotalS/Vent	759643,00	1542640,00	1115794,32	159672,06	1110364,00	120
SCHemESQ	106543,90	274939,30	184323,05	35953,46	186077,20	121
SCHemDTO	51445,80	278683,60	184445,64	37375,13	185318,35	122
SCSubCortTotal	161753,10	606679,50	367706,96	78348,15	370982,10	122
SBHemESQ	114822,00	582403,30	280481,11	79765,23	273613,45	122
SBHemDTO	125965,20	592350,80	283392,98	83845,91	277412,00	121
SBTotal	240787,30	1174754,20	561340,73	160496,31	545005,90	122
SCSubCortical	33336,00	68807,00	51638,39	6601,89	51817,00	119
SCTotal	333079,40	752153,60	516990,13	82163,11	516058,10	121
Supratentorial	498674,10	1472244,00	1016636,50	156098,22	1005238,70	121
SupratentS/Vent	656744,90	1467673,00	990985,73	148977,26	975502,90	122
CCMedia	,00	1119,00	460,06	209,62	500,23	128

As estatísticas descritivas da avaliação volumétrica do córtex e região sub-cortical frontal mostraram um valor médio de área total de ($\mu=65666,08\pm8615,56$ mm²) e para o volume ($\mu=47090,92\pm4563,07$ mm³). (APÊNDICE XXI - Tabela A)

Quando avaliadas as variáveis indicativas da senescência da SB, nomeadamente a classificação das HSB segundo Fazekas (em periventriculares e profundas), e a medida obtida por métodos estereológicos verificou-se, para as HSB, um valor médio de 41,4

mm³ em volume. Relativamente à classificação das HSB obtiveram-se os seguintes valores ($\mu=1,14\pm0,87$), range [0-3,00] para a média das hiperintensidades periventriculares e profundas. Obteve-se uma correlação positiva moderada com ($R_s=0,40$) e o teste *Bland-Altman* revelou um elevado índice de concordância (90%), entre os dois métodos de avaliação da mesma variável.

Admitindo que o valor do LCR em mm³ é um indicador da expansão sulco-ventricular associado ao aumento da atrofia cerebral avaliou-se o volume de LCR em relação à atrofia, medida pelo Índice de Evan, para (N=121 casos válidos; 79 sem atrofia e 42 com atrofia) verificámos que o volume de LCR nos indivíduos com atrofia é superior ($2219,8\pm751,0$ mm³) do que nos que não têm atrofia ($1769,3\pm596,2$ mm³). Foi efetuada a análise de variância ANOVA a um fator nominal fixo, tendo-se obtido um valor de $p=0,001$ para a decisão de não assumir a igualdade de médias entre grupos com e sem atrofia. Verificados os pressupostos para aplicação de estatística paramétrica constatou-se, pelo teste *t-student*, que $t(119)=-3,609$; $p=0,00 \leq 0,05$. Este resultado permite rejeitar a hipótese estatística e afirmar que as diferenças nas médias dos valores do LCR, entre os casos com atrofia e os que não têm atrofia, são estatisticamente significativas. O diagrama de extremos e quartis (Gráfico 12) permite verificar que as 2 distribuições são simétricas ($-1,36 < 2$ sem atrofia e $1,24 < 2$ com atrofia) em relação ao volume do LCR. A medida *Eta*, com um valor de $\eta=0,314$ permite confirmar a existência de associação entre as duas variáveis, sendo que 9,9% da atrofia é explicada pela variação do volume do LCR, ($\eta^2=0,099$).

O volume cerebral médio calculado nos casos sem atrofia foi de ($1072556,2\pm156651,9482$ mm³) e nos casos com atrofia de ($1163663,157\pm169787,2941$ mm³) para 87 e 30 casos válidos, respetivamente. Como seria de esperar os que têm atrofia terão um volume cerebral inferior com uma diferença de $91106,9$ mm³. Esta diferença é estatisticamente significativa pelo teste *t-student* com $t(117) = 2,590$; $p=0,011$. A medida de associação *Eta-squared* ($\eta^2= 0,54$) comprova que a atrofia explica 54% do volume cerebral total.

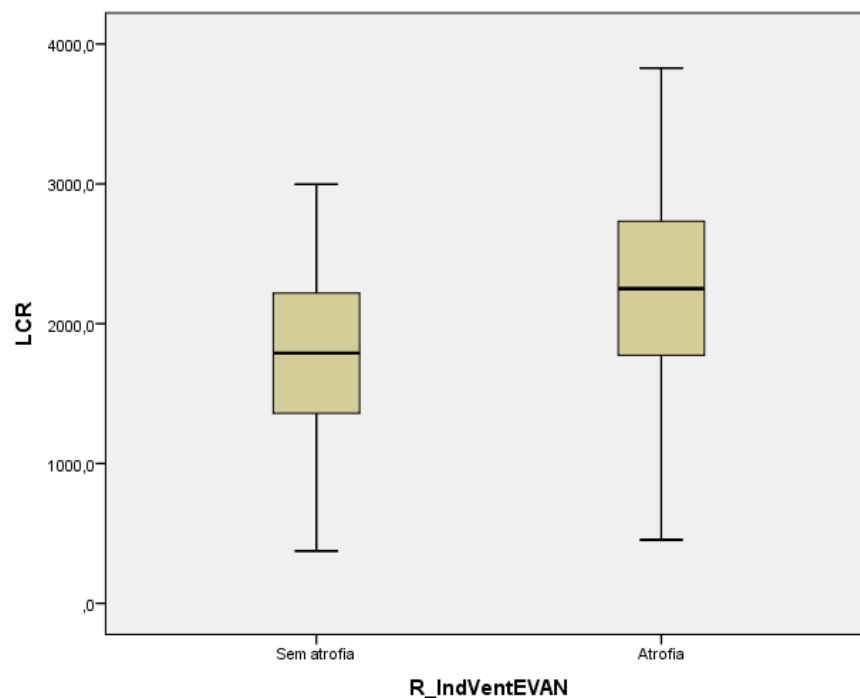


Gráfico 12 - Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos casos com e sem atrofia em relação ao volume de LCR.

Status Lacunar, HSB e atrofia cerebral

No total da amostra, dos 95 que têm condição *status* lacunar têm uma média das HSB ($\mu=1,47\pm0,77$) e mediana 1,5. Os restantes 39, sem *status* lacunar têm uma média ($\mu=0,47\pm0,472$) e mediana 0,5. O teste *t* diz-nos que as diferenças nos valores médios das HSB entre quem tem *status* lacunar e quem não tem, é significativa $t(132)=7,561$; $p=0,00$.

Dos 95 casos com *status* lacunar constatamos que têm um valor médio de atrofia de ($\mu=1,28 \pm 0,87$); (range: 0-3,00) e quem não tem *status* lacunar revela um valor médio de atrofia de ($\mu=0,80 \pm 0,77$); (range: 0-3,00).

Ao analisarmos o *status* lacunar em relação às HSB periventriculares e profundas verifica-se que se relacionam inversamente assumindo coeficientes de correlação moderados-a-fortes, ou seja, quando o *status* lacunar aumenta as hiperintensidades tendem a decrescer (Tabela 21) com $r_s=-0,54$ e $r_s=-0,52$. O valor médio do grau de

atrofia cerebral também se correlaciona significativamente com o *status* lacunar numa relação unidirecional.

O mesmo se verifica, assumindo significância estatística, entre a variável *status* lacunar e todas as outras variáveis que representam a SB nomeadamente o volume das HSB e a classificação segundo Fazekas.

Tabela 21 - Tabela de correlações entre as variáveis *Status* Lacunar e as Hiperintensidades da substância branca segundo a classificação de Fazekas em periventriculares e profundas.

			StatuLac	HSB_Prof	HSB_Perivent
Rho de Spearman	StatuLac	Coeficiente de Correlação	1,000	-,526**	-,542**
		Sig. (2 extremidades)	.	,000	,000
		N	134	132	132
	HSB_Prof	Coeficiente de Correlação	-,526**	1,000	,624**
		Sig. (2 extremidades)	,000	.	,000
		N	132	132	132
	HSB_Perivent	Coeficiente de Correlação	-,542**	,624**	1,000
		Sig. (2 extremidades)	,000	,000	.
		N	132	132	132

O teste não paramétrico *U de Mann-Whitney*, para amostras independentes, permitiu consubstanciar que com ($p=0,00$) a distribuição das HSB não é igual entre as categorias do *status* lacunar, que o *status* lacunar não segue a mesma distribuição em relação à variação da idade e que a distribuição da variável - volume das HSB não é a mesma entre as categorias da variável idoso (<65 ou ≥ 65 anos).

Para a variável ICC será presumido que quanto menor o ICC maior será o grau de atrofia. Na amostra ($N=134$) obteve-se para este indicador da atrofia cerebral um valor médio de ($\mu=0,36\pm 0,063$), (range 0,23-0,55).

Os indivíduos com *status* lacunar têm um valor do ICC de ($\mu=0,34\pm 0,053$). Quem não tem *status* lacunar apresenta o valor de ICC ($\mu=0,41\pm 0,063$). Efetivamente a

correlação de *Spearman* registou uma correlação em sentido negativo na evolução das duas variáveis com uma intensidade baixa $r_s(134)=-0,216$; $p=0,012$, ou seja, os indivíduos que têm maior grau de atrofia tendem a ter o CC com dimensões diminuídas. (Tabela 22)

Tabela 22 - Correlação entre o índice do CC e o grau de atrofia cerebral.

			Index_Corpo_Caloso_ mm_	Zscore(Media_Grau_Atrofia)
Spearman	Index_Corpo_Caloso_	Coeficiente de Correlação	1,000	-,216*
		Sig. (2 extremidades)	.	,012
		N	134	134
	score(Media_Grau_Atrofia)	Coeficiente de Correlação	-,216*	1,000
		Sig. (2 extremidades)	,012	.
		N	134	134

*. A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

Foi efetuada a análise de regressão linear múltipla com seleção das variáveis pelo método “*enter*” para obter um modelo de ajustamento, preditor dos volumes dos diferentes segmentos do CC que mais contribuem para explicar a variável dependente (ICC). Foram analisados os pressupostos do modelo, nomeadamente o de distribuição normal, homogeneidade de variância e independência de erros. A análise de correlação verificou a associação entre as variáveis e encontraram-se valores de correlação significativos entre todas as variáveis explicativas e a variável dependente (ICC) sendo os valores obtidos mais elevados, entre o volume do joelho e o ICC ($R=0,602$) e o volume do tronco e o ICC com ($R=0,567$). Entre todas as variáveis explicativas as correlações foram próximas da unidade. O pressuposto de independência de erros foi analisado pela estatística *Durbin-Watson* tendo-se obtido um valor de $d=1,56$ permitindo afirmar que os erros não estão relacionados.

Verificou-se a não existência de multicolinearidades com base nas medidas de tolerância e VIF. A estatística dos valores residuais para variáveis aleatórias obteve um valor esperado igual a zero. A ANOVA revelou o valor significativo de $p=0,00$

permitindo concluir que o modelo de ajustamento é adequado. O coeficiente de determinação múltiplo ajustado, após a inclusão de todas as variáveis independentes, obteve um valor de $R^2=0,425$ o que significa que as variáveis independentes, rostro joelho, tronco, istmo e esplénio explicam em 42,5% a variação do CC medido pelo ICC.

A análise de regressão linear permitiu identificar as variáveis independentes “tronco do CC” ($\beta=0,381$ $t=134$; 2,94; $p=0,004$) e “joelho” ($\beta=0,351$ $t=134$; 2,78; $p=0,006$) como preditores significativos do ICC. O esplénio é apenas marginalmente significativo ($\beta=-0,207$ $t=-1,918$; $p=0,058$) e o istmo e o rostro, independentemente do valor do coeficiente β , não se mostraram significativos, no modelo de ajustamento, como sendo variáveis explicativas da variação do ICC com $p=0,55$ e $p=0,78$ respetivamente.

As avaliações métricas do ICC, classificação visual da atrofia e da classificação das HSB pelos observadores foram objeto de determinação da consistência inter-observador tendo-se obtido valores de Cohen $k=0,86$; 0,78; e 0,81 respetivamente.

Para validação da classificação da atrofia foram comparados os resultados da volumetria obtidos pela segmentação e renderização do *FreeSurfer*, a classificação resultante da observação visual das imagens segundo o método de Go *et al.* e as imagens obtidas a partir da reconstrução escalar obtida pelo *3D Slicer*. (Figuras 51-53)

Verificou-se que os casos classificados com maior grau de atrofia apresentaram volumes de segmentação inferiores. (Tabela 23) Por outro lado as imagens de segmentação 3D observadas para a região frontal, nos mesmos casos, aparentam um perfil giral com maior afastamento entre os giros, indicando maior acentuação dos sulcos, na dimensão espessura, e diminuição da largura dos giros. [Figura 58, A) e B)]

No caso A) onde visivelmente se mostram giros de menor espessura e sulcos mais pronunciados, a média de atrofia é 1,67 e todos os valores de segmentação (área e volume) são inferiores ao caso B) em que a média de atrofia foi classificada em 0,33.

Tabela 23 - Volume médio de segmentação nos casos classificados com e sem atrofia.

Report

VolSegTOTAL			
R_Media_Grau_Atrofia	Mean	N	Std. Deviation
Sem atrofia	1163663,157	89	169787,2
Atrofia	1072556,267	30	156651,9
Total	1140695,034	119	170610,3

Quanto ao volume médio da SC em mm³ as diferenças entre o caso A) e o B) é de 276503,4 mm³, sendo superior no caso 103 - Sem atrofia. (Tabela 24)

Tabela 24 - Valores comparativos dos indicadores de atrofia entre os casos 103 e 105.

	Média de atrofia (u.a.)	Área de segmentação frontal (mm ²)	Volume de segmentação frontal (mm ³)	Volume da Subst. Cinzenta (mm ³)
Caso 103	0,33	57739,7	21913	489028,8
Caso 105	1,67	55580,2	21770	212525,4

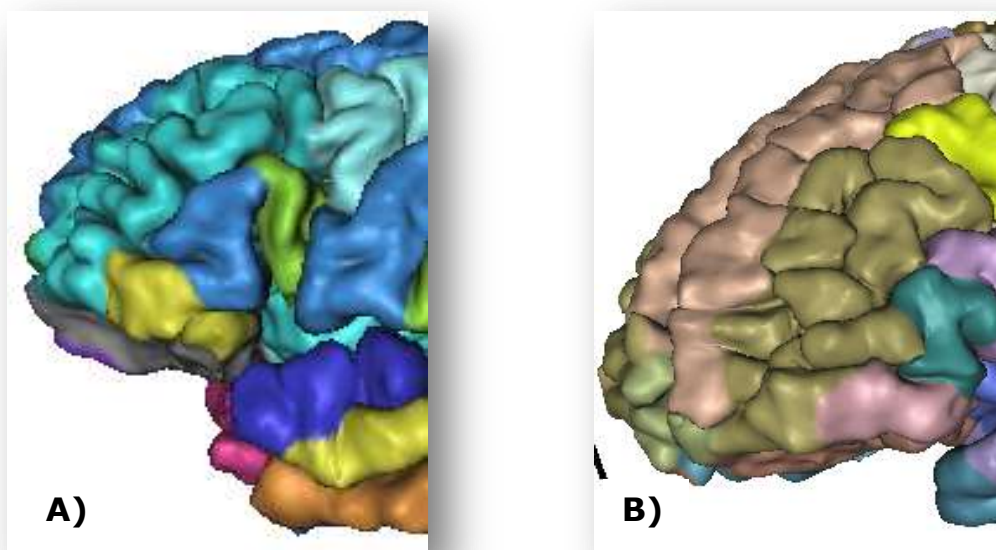


Figura 58 - Comparação do padrão giral frontal em duas imagens segmentadas e reconstruídas pelo 3D Slicer. A) Com atrofia (caso 105) e B) Sem atrofia (caso 103) (Fonte: Autor)

Não idosos

Considerando discriminadamente os não idosos (<65 anos) descreve-se que num total de 47 casos, 21 (44,7%) têm *status* lacunar e 26 (55,3%) não têm. Quarenta dos casos (85,1%) apresentam atrofia e 7 (14,9%) registam dimensões normais quanto aos índices calculados. Dos 21 que têm *status* lacunar, 11 são homens e 4 deles (57,1%), apresentam também atrofia. Dos casos femininos 47,6% têm *status* lacunar e 69,2% não têm. Dos 47 não idosos, foram avaliados 45 casos em relação ao ADC e verificou-se que 19 são do género masculino e registaram uma média de ADC ($\mu=0,81 \times 10^{-3}$ mm²/s) e uma mediana de HSB de 0,5. Vinte e seis são do género feminino, apresentam uma mediana das HSB de 0,75, valores médios próximos de 1 e com um valor médio de ADC ($\mu=0,80 \times 10^{-3}$ mm²/s). Dos 21 que têm a condição clínico-imagiológica de *status* lacunar têm uma mediana das HSB de 1,5 (homens) e de 1,75 (mulheres) e sem *status* lacunar de 0,00 nos homens e 0,5 nas mulheres. (Tabela 25)

Pela tabela 25 verifica-se que, nesta sub-amostra existem mais homens com *status* lacunar e nos que têm em simultâneo maior índice de HSB (mediana 1,5). Esta condição também se verifica nas mulheres sendo que quem tem *status* lacunar ($N=10$) apresenta uma classificação de 1,75 na mediana das HSB.

Nos não idosos o sexo feminino tem mais incidência de HSB enquanto que o género masculino supera em *status* lacunar. Quem tem *status* lacunar apresenta maior grau de atrofia. O teste não paramétrico *U de Mann-Whitney* apurou que as diferenças nos valores médios da atrofia entre os dois grupos (com e sem *status* lacunar) são significativas com $p=0,002$.

Tabela 25 - Média das HSB por género e manifestação de *status* lacunar.

		Media_HSB					
		Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	N
Masculino	Com Status Lacunar	,00	3,00	1,50	,89	1,50	11
	Sem Status Lacunar	,00	,50	,13	,23	,00	8
Feminino	Com Status Lacunar	,00	3,00	1,85	,97	1,75	10
	Sem Status Lacunar	,00	1,50	,44	,48	,50	18

O objetivo da argumentação, ou da discussão, não deve ser a vitória mas o progresso.

Joseph Joubert

V. DISCUSSÃO

Nesta secção serão analisados e discutidos os resultados com respeito ao cérebro do idoso para os quais contribuíram os três estudos desenvolvidos nos Capítulos II, III e IV.

Ao analisarmos a existência dos equipamentos de RM e a sua localização no país verificámos uma distribuição assimétrica com áreas territoriais cuja concentração de equipamentos é elevada, contrastando com outras bastante carenciadas, onde esta tecnologia é escassa ou inexistente.

Nos distritos do interior onde existe uma população predominantemente mais idosa é onde a presença dos equipamentos de RM é também mais escassa.

A não existência de estruturas dedicadas à avaliação de tecnologias de equipamentos pesados promove esta realidade e as políticas de Saúde não se têm revelado eficazes na equitativa distribuição dos recursos do SNS em Imagiologia, nomeadamente em Ressonância Magnética notando-se uma desresponsabilização do Estado na prestação, regulação e financiamento desta área.

Atendendo às variações demográficas verificou-se que a evolução da população na última década, apurada pelos censos 2011, reforça o

padrão já evidenciado na década anterior. Continuou a assistir-se à perda de população nos municípios do interior e ao efeito de concentração nos municípios do litoral, embora o maior crescimento da população tenha sido registado nos municípios à volta de Lisboa, em praticamente toda a região do Algarve e também na Região Autónoma da Madeira. (35) Também os municípios do interior suportam uma população maioritariamente mais idosa com uma evolução crescente em idade, mais acentuada no género feminino. Em 1991, 18,6% da população residente no Alentejo e 16,5% na região Centro tinha 65 ou mais anos. Passados 20 anos esses valores eram respetivamente 24,3% e 22,5% com um crescimento rápido relativamente a Lisboa e com 18,4% e 17,2% na região Norte. (35)

O município de Lisboa, embora perdendo população na última década, está rodeado por um conjunto de municípios que viram crescer significativamente a sua população, como é o caso de Cascais, Mafra, Alcochete, Montijo e Sesimbra reforçando, assim, o crescimento médio da população no distrito. A expansão urbanística e a melhoria das infraestruturas rodoviárias através da construção de novas vias de comunicação rodoviária na ligação a Lisboa podem explicar o crescimento verificado. O distrito de Lisboa é também o que registou maior número de equipamentos por área.

Em termos regionais, a evolução demográfica da última década (2001-2011) indica que a região do Alentejo volta a perder população, registando uma diminuição de 19 283 (2,5%) habitantes face à avaliação de (1991-2001). A região Centro regista igualmente uma ligeira redução no número de habitantes, menos de 1%, face à década anterior. A região Norte mantém sensivelmente a mesma população ao longo da última década e as restantes regiões mostram acréscimos particularmente significativos no Algarve (14,1%) e na Região Autónoma da Madeira (9,3%). (Figura 59)

Se analisarmos a distribuição territorial dos equipamentos tendo em conta a variação demográfica em Portugal, verifica-se uma tendência comum, ou seja, a população tem decrescido nos locais onde existem poucos ou nenhum equipamento, o que pode constituir uma atenuante na discrepância de equipamentos existentes entre distritos e também contribuir para um menor desequilíbrio no rácio de equipamentos por

habitante. Os distritos mais carenciados em equipamentos são os distritos cuja variação da população residente é negativa ou positiva-ligeira. Em tal situação encontra-se o Alentejo, o Centro e a orla interior da região Norte.

Verifica-se, assim, que a concentração de equipamentos por distrito segue uma distribuição coerente com a variação da população ao longo dos últimos 20 anos, porém, desequilibrada na implantação territorial podendo este fenómeno ser atribuível ao desenvolvimento socioeconómico e expansão territorial dos distritos onde os equipamentos estão localizados.

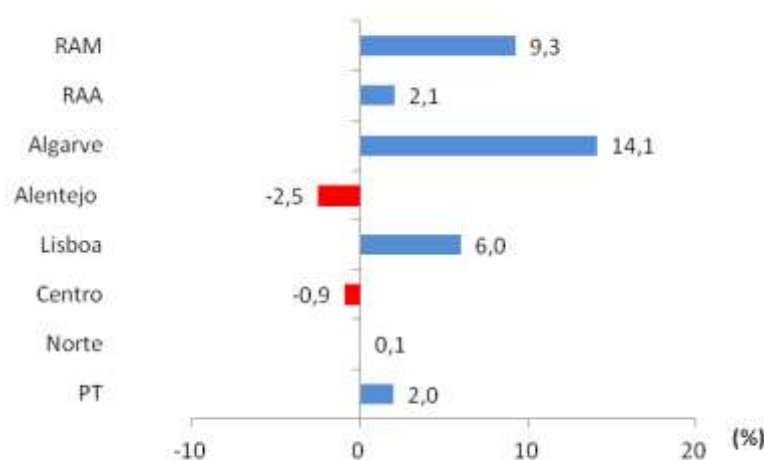


Figura 59 - Variação da população portuguesa por NUTS II entre 2001 e 2011. Fonte INE. (35)

A Avaliação das Tecnologias da Saúde em Portugal, neste domínio, considera-se exígua. Embora tenham sido desenvolvidas, pelo INFARMED, I.P., algumas ações de Avaliação em Tecnologias da Saúde sobretudo na área do medicamento e dispositivos médicos, não existe até ao momento uma agência de Avaliação em Tecnologias da Saúde com as atribuições de regulação e centralização destas atividades e por isso esta área é encarada como deficitária e desprovida de orientação. (25) A este propósito, o Plano Nacional de Saúde 2011-2016 refere que as metodologias de ATS atualmente utilizadas em Portugal são insuficientes por se restringirem praticamente aos medicamentos. (19) São ainda apontadas, neste documento, críticas quanto à

inexistência de guias e instrumentos para o desempenho e boas práticas em medicamentos e dispositivos médicos, tanto no setor público como privado:

“Esta ausência de regulação configura como que uma iniquidade na postura dos poderes públicos face aos gestos e atos que produzem despesa pública no contexto público e aqueles que também a produzem no contexto privado.” (19)

É apontada, neste documento, a falta de bases de dados para a elaboração dos estudos de avaliação e aplicação de metodologias adequadas, bem como a falta de uma tabela de custos unitários de cuidados, maior transparência das decisões com envolvimento dos agentes da Saúde na discussão das soluções, e a garantia de maior transparência nas decisões políticas através da publicação dos estudos de avaliação. (19)

As conclusões do nosso estudo também sugerem as mesmas recomendações que são ainda mais importantes quando se trata da aquisição de equipamentos que importam na ordem das centenas de milhar de euros.

Devido à grande diversidade de áreas de aplicação das TS, o Plano Nacional de Saúde recomenda a criação de organismos especializados e dedicados a cada área que sustentem programas e estudos com base em investigação clínica e epidemiológica. (19) Na realidade observámos com este estudo que os primeiros passos dados para a ATS, com o SiNATS, se orientam segundo uma base económico-financeira.

A utilização do indicador designado por VTA (Valor Terapêutico Acrescido), aplicado em demonstrações científicas comparativas de eficácia, efetividade e qualidade entre medicamentos bem como a metodologia da “Efetividade Comparada” utilizada em medicamentos poderá ser extensível aos equipamentos pesados e a outros dispositivos médicos. (19)

Na área do planeamento de instalações e equipamentos da Saúde a ACSS (Administração Central do Sistema de Saúde) reestruturada pelo Decreto-Lei n.º 35/2012, de 15 de fevereiro e definição dos estatutos pela Portaria n.º 155/2012 de 22 de maio, é em Portugal a entidade que tem implementado algumas iniciativas neste domínio através da Unidade de Planeamento e Instalações. (251) No que respeita à

avaliação, caracterização ou planeamento em Tecnologias por Ressonância Magnética em Portugal não é conhecido qualquer estudo.

Sobre a instalação dos equipamentos na dependência do domínio público ou privado, especulou-se que para a aquisição e instalação dos equipamentos de Ressonância Magnética, as instituições públicas carecem de proposta à tutela, encetando um processo aturado e fundamentado em indicadores de várias ordens, sujeito a concurso público entre fabricantes o que não acontece com os equipamentos de unidades privadas. Esta poderá ser uma das justificações para a distribuição assimétrica destes equipamentos entre organizações públicas e privadas, com quem o SNS contratualiza prestação de serviços na área da Radiologia. Para as instituições privadas, desde que exista um licenciamento prévio das instalações pela ERS, os requisitos prendem-se maioritariamente com disponibilidade de recursos e garantias de financiamento.

Assim, consideramos que o investimento nestes equipamentos não contempla as necessidades das populações ou a aproximação à equidade e justiça distributiva nas condições de acesso aos exames de Ressonância Magnética. Reconhecendo as insuficiências do sistema, aquisições de equipamentos muitas vezes indevidamente injustificadas, dúvidas quanto à otimização do parque tecnológico instalado e desajustes das reais necessidades da população levaram a tutela à decisão da revisão da carta de equipamentos pesados da Saúde para as áreas de Radiodiagnóstico, Radioterapia e Medicina Nuclear. (252)

Na componente financeira e concretamente no que se refere ao custo de cada exame de RM, de acordo com os modelos em vigor *versus* o montante que o doente deve suportar, o financiamento varia de acordo com o sistema ou subsistema em causa.

Para os beneficiários da Proteção Social aos Funcionários do Estado e Agentes da Administração Pública (ADSE) a comparticipação em sistema de Regime Livre é de 80%, sendo paga a totalidade do exame pelo beneficiário no ato e o reembolso feito posteriormente. A comparticipação tem um valor máximo de 162,00€, caso a opção seja o sistema de cuidados de Saúde em regime Convencionado, sendo necessária a

prescrição de médico especialista. Os produtos de contraste, se necessário, são compartilhados pelo preço de venda ao público. (253)

Existem outros subsistemas tais como a Assistência na Saúde aos Militares (ADM) cujos valores e regras de participações em vigor muito se sobrepõem aos já citados quanto à ADSE.

As atualizações às tabelas do SNS têm sido frequentes com o objetivo de harmonizar as nomenclaturas ou atualizar as taxas moderadoras. (42)

Na tabela de valores dos MCDT (Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica) do SNS, a qual sofreu a última atualização em abril de 2014, não consta a referência aos exames de Ressonância Magnética. (42), (251)

Supõe-se que os baixos valores da participação do estado nos exames complementares de diagnóstico em Radiologia colocam alguns tipos de exames em condições pouco interessantes aos olhos dos prestadores convencionados, levando-os a optar pela implementação de tecnologias que, embora mais caras e sem suporte financeiro por parte do Estado, poderão levar a um retorno do investimento mais atraente e em menores prazos, como é o caso da Ressonância Magnética.

Esta poderá ser uma das explicações para a diferença acentuada do número de equipamentos de Ressonância Magnética existentes entre os setores público e privado. A variação negativa que se tem vindo a verificar na participação do estado às entidades convencionadas, por exame Radiológico, tem-se mostrado propícia à ocorrência deste fenómeno.

Constatámos que no relatório de atividades da ADSE de 2011 é apresentada uma variação positiva da despesa paga aos convencionados em 2010 de 190,8 milhões de euros e em 2011 de 318,1 milhões de euros. Esse indicador, no total de todos os gastos com a despesa, de 2009 para 2010 decresce em 373 milhões de euros e entre 2010 e 2011 é reduzido em cerca de 10 milhões de euros. Os montantes apresentados não são estratificados por categoria de encargos pelo que não é possível saber qual o valor da despesa atribuído à RM. (254) O relatório de contas de 2014 apresenta para a mesma rubrica um aumento de 4,7% face ao ano anterior e uma redução nos

reembolsos do regime livre bem como na comparticipação de medicamentos, justificando assim um excedente total de 200 milhões de euros. (255)

Como dentro do SNS não é muitas vezes possível encontrar uma resposta dentro da janela temporal útil os doentes suportam, nos convencionados, o custo integral do exame configurando o modelo bilateral ou de pagamento direto do regime livre. Neste regime os preços dos exames de RM por região anatómica, que o utente tem de suportar, ascendem a um valor que varia entre 140,00 e 300,00€ excluindo o valor do contraste paramagnético.

Constata-se, desta forma, existirem parcelas do setor da saúde que acolhem falhas na equidade e geram dificuldades de acesso à população revelando um planeamento da saúde, não baseado em estratégias populacionais, indicadores de saúde ou socioeconómicos.

Com o objetivo dum melhor aproveitamento da capacidade tecnológica instalada o Ministério da Saúde, aplicando a Lei nº. 284/99 de 26 de Julho, tem implementado algumas medidas que consistem na integração de unidades funcionais sob a adoção de modelos alternativos de gestão e criação dos agrupamentos das unidades de saúde em centros hospitalares. Esta integração de estruturas funcionais poderá gerar maior eficiência, porém o afastamento dos cidadãos aos equipamentos de RM mantém-se.

Esta fusão de estruturas dificultou-nos o acesso à informação, à identificação da unidade de Saúde centralizadora ou principal, dos seus responsáveis clínicos e técnicos e tecnologias médicas disponíveis. Na Fase I do estudo, as cada vez mais frequentes reorganizações na Saúde através de fusões ou assimilações de entidades por parte de estruturas de maior poder e dimensão, dificultou-nos a identificação dos locais de prática Radiológica. Algumas delas não possuem sítio de internet, das que o têm algumas não disponibilizam o endereço eletrónico e a informação cedida pela ERS não é completa. À exceção das instituições públicas cujo registo se encontra no portal da Saúde, tornou-se difícil encontrar o contacto das instituições de Saúde, sobretudo das que se dedicam exclusivamente à imagem para fins médicos.

Durante a recolha de dados, depois de pedida a colaboração e explicado o objetivo do estudo, com a finalidade de confirmar a disponibilização de tecnologia por Ressonância Magnética e obter informação de carácter institucional, localização geográfica, nomeadamente confirmação dos endereços postais para envio dos formulários, sentimos alguma insegurança e suspeição por parte do interlocutor telefónico. Chegamos a registar alguns casos de recusa na cedência dessa informação.

A identidade do diretor clínico de Radiologia a quem foram endereçados os ofícios era, em muitos casos, desconhecida pelo interlocutor. Nalgumas situações aguardámos em linha telefónica por tempo considerável até que conseguissem confirmar ou conhecer a identidade do diretor clínico de Radiologia. Na impossibilidade de reconhecer ou de não existir esta figura foi-nos facultada a identidade do gestor de unidade e noutros casos, a do diretor clínico geral.

Quanto à comercialização dos equipamentos encontrámos um elevado número de fabricantes de sistemas médicos, em Ressonância Magnética, existentes no mercado. Com as constantes transformações macro-económicas, as mudanças estruturais nas empresas de Tecnologias médicas tais como fusões, assimilações e transferência ou partilha de capitais entre grupos e empresas, têm ocorrido com uma grande rapidez.

Apurámos que algumas empresas se dedicam à produção de *software* e outras de *hardware* sendo que algumas ainda acumulam a linha comercial. Destas, referimos a Xingaoiyi; Fonar; Paramed Medical Systems; Varian; Marconni Picker; Medisor; Mindray; Philips Healthcare; Esaote; Siemens Medical Systems; Neusoft; General Electric Healthcare; Micromil; Hitachi Medical Systems; Millenium Technology; IMRIS; MegaMed, Oni Medical Systems; e Toshiba Medical Systems, como as mais difundidas.

Das 7 representadas no parque tecnológico em RM a nível nacional verificou-se que 3 delas dominam o mercado. A diversidade na resposta tecnológica existente em Portugal também constituiu um óbice à compilação da informação para este estudo.

Constatou-se, na Fase III do estudo uma baixa taxa de resposta que atribuímos como provável: a subestimação pelo preenchimento de inquéritos com que frequentemente somos solicitados a fazer, o tempo a despendar para o seu preenchimento, o receio em

divulgar dados de gestão e informação de produção, o desconhecimento quanto ao conteúdo do inquérito, apreensão por utilização dos dados para subseqüentes medidas tutelares que venham a ser desfavoráveis, ou que possam alterar a funcionalidade da instituição, incerteza quanto à finalidade do estudo e por fim o facto da grande maioria serem instituições privadas sem uma dependência direta do Ministério da Saúde e a não obrigatoriedade de cedência de informações.

No decurso desta Fase foram contactadas algumas das instituições privadas no sentido de incentivar a devolução do formulário preenchido e constatámos, nalguns casos, não ter havido deferimento favorável dos responsáveis para o efeito.

Dos formulários devolvidos apurámos que uma grande parte chegou incompleta sobretudo na secção correspondente aos dados de produtividade nomeadamente *“Exames efetuados por patologia cerebral e total”*.

Embora a maior percentagem de equipamentos se encontre em instituições privadas, a percentagem de instituições públicas que devolveram o formulário preenchido foi superior: 64,6% contra 35,4% das privadas. A estratificação em estabelecimento público e privado na taxa de resposta não seguiu, assim, a mesma tendência entre a preponderância verificada dos organismos privados sobre os públicos, na posse dos equipamentos (80,2% e 19,8% respetivamente).

Na avaliação tecnológica, as respostas obtidas foram consistentes com a informação obtida na Fase II no que respeita à marca e modelo do equipamento, ano de instalação e intensidade do campo magnético principal.

Os itens que configuram os dados de carácter técnico específico produziram informação muito contraditória entre as diferentes fontes de informação (salientamos a triangulação da informação, por várias fontes, para um mesmo dado), o que nos leva a pensar que algumas entidades detentoras dos equipamentos de RM desconhecem certas especificidades técnicas dos seus equipamentos.

Verificou-se alguma inconsistência nos registos dos parâmetros de performance de gradientes uma vez que não existiu concordância na informação devolvida pelas instituições e a sua classificação pelos fabricantes. Embora fosse pedido o limite

superior dos gradientes, alguns respondentes registaram o valor em termos da amplitude efetiva e outros a amplitude por eixo, considerando o seu limite máximo.

Em relação ao item “*População servida em número de habitantes*” salientamos que alguns equipamentos de RM, devido à especialização da instituição, dão cobertura a um alargado número de habitantes por grupo de patologia como é o caso dos Institutos de Oncologia de Porto, Coimbra e Lisboa. Existem também equipamentos dedicados a estudos específicos tais como o sistema musculoesquelético ou coluna vertebral cuja população servida não coincide com a cobertura demográfica da região de implantação. Noutros casos este facto é também condicionado por especificidades e limitações da tecnologia do equipamento. Assim nem sempre um equipamento por população servida corresponde ao número de habitantes dessa região.

Embora apenas tivesse havido uma devolução por incorreção de morada que depois foi corrigida, especulámos sobre se os ofícios terão atingido os destinatários previstos ou não terão ficado retidos no meio do circuito. Constatámos que embora houvesse a confirmação da receção do ofício pelas instituições, o diretor clínico de Radiologia ou diretores clínicos gerais, a quem tinham sido endereçados, não o receberam em, pelo menos, dois casos confirmados. Não foi possível apurar se ocorreu esta inconformidade nas restantes instituições.

Atendendo ao ano de instalação, consideramos que o parque tecnológico por RM em Portugal é relativamente recente. Não foram considerados nesta avaliação os *upgrades* efetuados ao *hardware* ou ao *software* dos equipamentos, podendo por isso a data de instalação não ter significado para inferir quanto às características de *antiguidade física e tecnológica*. Há a considerar que no caso das instituições públicas, os concursos para aquisição sobretudo na fase de adjudicação são tão morosos que quando um equipamento é instalado, e na medida do constante desenvolvimento da tecnologia, esse modelo já foi descontinuado pelo fabricante. Assim, nem sempre o facto de um equipamento ser instalado num determinado ano significa que a tecnologia seja a mais atual.

No item de avaliação – ano de instalação - verificou-se que a informação obtida por parte das instituições divergiu do considerado pelas empresas fabricantes. Essa informação foi em 7 casos não coincidente.

O investimento na instalação dos equipamentos decaiu abruptamente em 2013 tendo-se verificado que, o intervalo onde se registaram mais equipamentos instalados foi (2009-2012). A distribuição dentro deste intervalo foi elevada à custa dos equipamentos instalados nos anos de 2009 e 2010 começando a decair nos anos seguintes sendo que o ano de 2012 apenas registou três novas instalações. Em 2013 e 2014 começa a sentir-se uma recuperação no crescimento com sete equipamentos instalados em cada ano e entre janeiro e julho de 2015 foram instalados cinco novos equipamentos.

Pensa-se que para a desaceleração verificada no crescimento de equipamentos de RM possa ter concorrido em simultâneo o fenómeno da aproximação à capacidade máxima do parque tecnológico por RM conjuntamente com o efeito da crise económico-financeira vivida em Portugal. A situação é intensificada pela queda das dotações orçamentais atribuídas às unidades de saúde públicas e os constrangimentos no financiamento, pelas instituições de crédito, que afetam as instituições de saúde privadas.

A tecnologia alternativa de campo aberto, num clima de perplexidade económica e num ambiente incerto quanto à discussão sobre exposição ocupacional a campos eletromagnéticos em clínica, ganhou espaço. As opções *open* que variam de baixo a ultra alto campo oferecem uma qualidade de imagem aceitável, menores custos e uma garantia de segurança superior.

A tendência crescente verificada neste estudo quanto à instalação de equipamentos de configuração aberta vai ao encontro da perspetiva sugerida por pesquisas de mercado e análise de tendências em equipamentos de Ressonância Magnética. (256)

A aplicação da Ressonância Magnética maioritariamente a doenças cerebrovasculares, patente nas respostas, reflete os dados das estatísticas epidemiológicas nacionais, publicadas e atualizadas em 2012, onde a taxa de anos potenciais de vida perdidos por

doenças cerebrovasculares, por 100 000 habitantes em Portugal por ano, é de 215,2 nos homens e 113,4 nas mulheres. (257)

Os números oficiais da mortalidade em Portugal revelam que em 2009 faleceram por acidente vascular cerebral (AVC) 14285 cidadãos dos quais 6127 homens e 8158 mulheres. Esta patologia constitui entre nós a primeira causa de morte e incapacidade permanente. (258)

Devido à facilidade de aplicação a imagem ponderada em difusão, segundo a literatura, é rotineiramente utilizada em casos de doença cérebro-vascular. Com efeito, no acidente vascular cerebral agudo, o edema citotóxico local produz um aumento da restrição à mobilidade das moléculas de água e, conseqüentemente uma imagem de alta intensidade de sinal na área da lesão. O benefício da imagem ponderada em difusão é ser informativa, ter um tempo de aquisição curto, conseguindo-se uma sequência com um tempo médio de 70-80s para a aplicação de dois valores-*b*. (259)

Constatámos um reduzido número de entidades que se dedicam à atividade de investigação clínica por RM. A Investigação é uma atividade que consome elevados recursos com um retorno incerto. Pensa-se que uma maior atenção deverá ser dada a esta vertente da RM no sentido de tornar a prática da investigação mais atrativa e complementar da atividade clínica.

Em Portugal, à semelhança de outros países da Europa, o controlo e a gestão dos equipamentos não são amplamente conhecidos. Do estudo da OCDE, alguns países não obtiveram a contagem dos equipamentos fora dos hospitais, outros desconhecem os do setor privado.

Segundo a OMS o desperdício em TS é elevado e existem ineficiências que não estão relacionadas com aquisições de equipamentos mas com más práticas de gestão dos mesmos. Embora não exista uma orientação sobre o número *per capita* adequado de equipamentos de Ressonância Magnética, admite-se como sendo de grande validade a reflexão da OCDE, nesta matéria, em que considera que se forem em número limitado ou demasiado afastados geograficamente podem aumentar as listas de espera e pôr

em causa a acessibilidade da população aos mesmos. Porém, sendo em excesso podem induzir uma oferta exagerada sem que isso se traduza nos índices de saúde da população. Admite ainda que o excesso de equipamentos é uma das causas de ineficiência na Saúde tal como os mecanismos de pagamento inadequados e a prática crescente da medicina defensiva. A oferta induz a procura porém, a racionalização e opção por métodos de diagnóstico alternativos deve ser ponderada sempre que não se preveja um benefício acrescido na utilização da RM face a outros métodos menos dispendiosos. O recrutamento de doentes para exames de RM deve obedecer a uma seleção criteriosa, não obstante o deslumbramento com a representação anatómica fidedigna das imagens e os valiosos contributos para o diagnóstico ter feito escalar o número de exames de RM ao longo dos últimos 10 anos. A este propósito registámos que nas Olimpíadas de Londres em 2012, a clinica olímpica efetuou um total de 1711 exames Radiológicos, dos quais 49% foram de RM, 29% de Radiologia Convencional, 23% de Ultrassonografia e apenas 5% de Tomografia Computorizada. (260) Esta constatação reforça a evolução da tecnologia de imagem por Ressonância Magnética associada à atividade desportiva à semelhança do que tem ocorrido por todas as áreas clínicas.

Em resposta aos objetivos do estudo Anátomo-Radiológico considera-se que o *diethylene glycol* álcool aumenta consideravelmente os tempos T1 e T2 do tecido cerebral. Os estudos consultados apresentam valores ainda mais reduzidos, aos por nós medidos, porém deve-se considerar que as diferenças podem estar também relacionadas com a utilização de equipamentos com características diferentes e parâmetros de aquisição diferentes. Por outro lado, embora seguidas as referências da literatura, não é seguro que a solução de *diethylene glycol* tivesse exatamente a mesma concentração ou que a sua perfusão pelo tecido cerebral fosse a mesma. (261)

Observou-se que o *diethylene glycol*, em estudos de RM estrutural pela técnica de injeção utilizada perfundiu os tecidos cerebrais homogeneamente apresentando adequada intensidade de sinal para visualização e caracterização anátomo-morfológica, em todas as ponderações aplicadas.

Constatou-se, o que se revela em concordância com a literatura, que os solutos de fixação dos espécimes alteram a aparência de imagens padrão em sequências T1w e T2w e os tempos de relaxação das estruturas (84), (86), diminuindo os valores de T2, inicialmente à superfície, devido à imobilização das moléculas de água, e posteriormente em profundidade. (85)

Através das variáveis da qualidade de imagem analisadas podemos afirmar que o *diethylene glycol* álcool revelou ser uma boa solução de fixação em cérebros *post-mortem* perfundidos e imersos há, pelo menos, 3,5 anos e proporciona também suficiente IS e elevados valores de contraste entre as estruturas anatômicas cerebrais comparativamente às imagens obtidas nos cérebros vivos.

No segundo ensaio, embora considerando ser bem-sucedido, não foi possível representar os vasos de pequeno calibre que irrigam a substância cinzenta profunda. Estes vasos conjuntamente com as arteríolas terminais piaais e as sub-ependimárias profundas constituem a micro-vascularização arterial cerebral que, por terem poucas anastomoses e devido às características do fluxo sanguíneo que as atravessam tornam as áreas profundas menos vascularizadas. Esta característica fisiológica é desfavorável do ponto de vista de caracterização imagiológica assim como do ponto de vista clínico, uma vez que as pode tornar mais suscetíveis de doença isquêmica. (164)

Devido a esse efeito, o aparecimento de focos lacunares, de origem isquêmica na SB periventricular e subcortical e hiperintensidades da SB, é um processo fisiológico no qual se considera que a idade constitui um fator de risco cerebrovascular. (164)

Na representação das fibras da SB, no segundo ensaio, entende-se que a limitação da qualidade de imagem e observação da integridade da arquitetura das fibras da SB, para além de possíveis disrupções associadas a processos patológicos em vida, deveu-se também a fatores inerentes à amostra tais como a perda de propriedades bioquímicas dos tecidos, a desoxigenação, a impregnação do soluto de embalsamamento e o congelamento que promove a separação microscópica das fibras pelo efeito da deposição do gelo entre elas. Do mesmo modo, estudos comparativos com humanos e animais, contrapondo os valores da difusividade média, revelam que

este parâmetro diminui em cerca de 60 a 84% nos cérebros *post-mortem* e que esse valor influencia o valor dos vetores elipsoides diminuindo o λ paralelo em 40% e aumentando o λ perpendicular em 200%. Esse efeito é potenciado com o aumento do intervalo *post-mortem*. (262) O processo de autólise promove ligações proteicas cruzadas, devido à alteração de tamanho e geometria dos espaços de restrição, condicionando a disrupção das membranas celulares com consequente diminuição das propriedades de difusão e da Anisotropia Fracional (AF). (263)

Na literatura consultada surgem recomendações técnicas tais como o valor- b efetivo, que se aconselha ser de 3000 a 8000 s/mm², a intensidade do campo magnético também elevada e a utilização de *voxels* isotrópicos (sendo que o *voxel* aplicado neste estudo foi = 1,87x1,87x6,75mm), complementados com valores e métodos de interpolação ajustados. O número de repetições deverá ser elevado já que o ADC e os valores de T2, pelas razões fisiológicas já apontadas, diminuem relativamente aos cérebros vivos. Os autores de estudos análogos usam equipamentos com intensidade de campo magnético de 3 a 7T, gradientes de 380 mT/m de amplitude e sequências de cerca de 20 horas de aquisição para uma boa visualização das fibras do corpo caloso, trato córtico-espinhal e fascículo longitudinal superior. (264), (265)

Do estudo Técnico-Radiológico, e começando pela análise da otimização do valor- b para estudos do crânio por difusão, com vista à aplicação nas aquisições posteriores, verificámos que, quanto à IS, apenas intervalos superiores a 500 s/mm² foram significativos para a diferenciação entre as imagens o que revela não haver benefício na aplicação de intervalos menores. Assim, para estudos onde se pretendam caracterizações específicas do movimento molecular e se tenham de aplicar vários valores- b , o intervalo entre cada valor- b a aplicar deve ser superior a 500 s/mm².

A ponderação em, ou a sensibilidade à difusão varia com a escolha do valor- b , com o valor do TE da sequência e com os parâmetros intrínsecos ao tecido cerebral, nomeadamente o ADC, que reflete o coeficiente de difusividade, e o tempo de spin-spin ou tempo de relaxamento T2. Em função destas variáveis será definida a IS intra-*voxel*.

Devido às características próprias da imagem ponderada em difusão, se o movimento das moléculas for elevado, o segundo gradiente de alinhamento de fase não irá ter qualquer efeito sobre os spins dessas moléculas, porque os prótons se encontram fora de fase, e o sinal será baixo. Logo, quanto maior for o movimento das moléculas menor será a IS. Reunindo esse efeito à queda do sinal pela elevação do valor- b iremos ter uma imagem de difusão pobre em sinal e por isso informativa mas com pouca qualidade para diagnóstico. (13), (191), (192), (195)

Também se verificou que a variável SNR decresceu com o aumento do valor- b . A diminuição do sinal e o aumento do ruído estão relacionados com o controlo da ponderação em difusão através do valor- b que nos equipamentos de [1,5 T], quando utilizado um valor único é utilizado habitualmente o valor $b=1000$ s/mm² pois permite uma qualidade de imagem aceitável e um controlo efetivo do movimento molecular. Atendendo a que o sinal da ponderação T2w decai em cerca de 45%, com o valor $b=1000$ s/mm², relativamente a $b=0$ (197) e o valor do ADC na SB decresce em cerca de 30 a 35% entre valores- b de 1000 a 3000 s/mm² (64), se duplicarmos o valor- b de $b=1000$ para $b=2000$ s/mm² poderemos correr o risco atenuar marcadamente a IS e ocultar qualquer sinal patológico mais subtil como são as hiperintensidades puntiformes da SB (197), porém, por outro lado aumentará o rácio de contraste e poderemos potenciar a sua individualização e evidência em relação às estruturas envolventes.

Se houver um aumento significativo do valor- b também diminui a influência de T2 do tecido, e a influência da perfusão capilar, o que pode ser benéfico para caracterizar lesões muito vascularizadas. A interferência do “T2 shine through” é também parcialmente anulada com o aumento do valor- b . Por outro lado a amplitude dos gradientes de difusão e o intervalo de tempo em que são aplicados estão dependentes da capacidade do sistema e sobretudo do desempenho dos mesmos. Cerca de 50% dos equipamentos de RM em Portugal, segundo apurámos neste estudo, têm gradientes com amplitude de 30-39 mT/m (81 em 162) equipamentos. Embora permitam utilizar valores- b de 2000 e 3000 não possuem outras características de desempenho necessárias tal como a taxa de variação do gradiente (*slew rate*), o tempo necessário

para atingir a variação máxima (*rise time*), o sistema de amplificadores ou o ciclo de operação, o qual deverá ser elevado para não haver a necessidade de prolongar o TE. Se isto acontecer serão alterados os parâmetros de sequência, a imagem resultante torna-se não reprodutível e a sequência demorada com a consequente maior probabilidade de ocorrer movimento por parte do doente, que no caso dos doentes idosos é uma condição mais frequente e difícil de controlar. (53) Caso a sequência tenha um tempo prolongado a variação dos gradientes não permite monitorizar as deslocações rápidas das moléculas de água e a sequência em difusão não terá o benefício esperado podendo comprometer a interpretação clínica. Também se constatou que a maior parte dos estudos publicados usaram valores de $b=0$ e $b=1000$ s/mm² pois quando se eleva o valor- b para 3000 s/mm² o ADC da SB sub-cortical decresce em cerca de 20%. (64) Esse facto é importante pois com diferentes valores- b , os valores de ADC também serão diferentes e não comparáveis entre estudos. (210) A elevação do valor- b poderá ser muito útil para potenciar a diferenciação em certos casos específicos como por exemplo na classificação em baixo ou alto grau de lesões tumorais com elevada celularidade e altamente vascularizadas e cujas propriedades fisiopatológicas são distintas. (64), (212)

Os nossos resultados foram convergentes com outros estudos em que se observam valores de IS e de SNR superiores, quando utilizados valores- b mais baixos ($b=500$ s/mm² e $b=1000$ s/mm²), comparativamente com os valores- b mais elevados ($b=2000$ s/mm² e $b=3000$ s/mm²). (266)

Ao contrário da SNR, a Relação Contraste-Ruído (CNR) apresenta valores superiores no valor- b mais elevado ($b=3000$ s/mm²) e verificou-se também esta relação, para a variável rácio de contraste (CR), onde se registaram valores mais elevados em imagens obtidas com $b=2000$ s/mm² e $b=3000$ s/mm². Verificou-se que à medida que se aumenta o valor- b , o sinal da SC decai rapidamente enquanto que o da SB tem um decaimento mais lento, por isso nos valores- b superiores as diferenças na IS entre as estruturas de SB e SC são mais marcadas proporcionando, assim, uma imagem de contraste superior entre estas duas estruturas. (266)

Perante a existência de lesões a maioria dos observadores referiu que é no valor- b 2000 s/mm², onde se verifica uma maior intensidade de sinal da lesão, em comparação com as estruturas adjacentes. No que diz respeito ao contorno da lesão, constatou-se que existiu unanimidade na resposta dos observadores, sendo o valor- b 3000 s/mm² referido como o que apresenta melhor contorno da lesão. Quanto ao contraste da lesão prevaleceu, entre os observadores, a preferência pelo valor- b 3000 s/mm². Afirma-se assim, que os valores- b mais elevados (2000 a 3000 s/mm²) permitem uma melhor caracterização no caso da existência de lesões contrariamente à caracterização das alterações da SB ou da configuração de *status* lacunar. (267)

Com a perda do detalhe anatómico devido à queda da IS, nos valores- b mais elevados, embora com maior contraste entre a SB e SC, surgiu-nos alguma dificuldade na localização das estruturas anatómicas para a marcação das ROI na SB.

Do mesmo modo o grau de difusão está correlacionado com a densidade celular e o volume do espaço extracelular. (212) Atendendo a este conceito, para incrementar as diferenças de contraste e a acurácia da medição da difusividade entre as duas estruturas, poderá ser vantajoso, nos indivíduos idosos aumentar o valor- b nas sequências de difusão. Note-se que a variação do valor- b irá condicionar o valor da difusividade, medida pelo ADC, num mesmo indivíduo e no mesmo sistema de aquisição.

Nos presentes resultados encontraram-se valores de IS e SNR mais elevados em valores- b mais baixos e valores de CNR e CR mais elevados em valores- b superiores. Em estudos de revisão sistemática é referido que para diferenciar os tecidos com base nas características exclusivas de difusão da água, devem ser aplicados valores- b elevados sendo esta também a via para atenuar a contribuição da perfusão nos valores do ADC, porém temos a diminuição síncrona da SNR. Para equilibrar em simultâneo todos estes aspetos recomenda-se que se aplique um $b=0$, um b baixo, mas superior a zero, (e.g. 100 s/mm²) e um valor- b elevado entre 1000 ou 2000 s/mm², ressaltando que quantos mais valores- b se aplicarem mais elevado será o tempo total de sequência. (212)

Entendemos que para obter imagens ponderadas em difusão, com vista à caracterização da senescência da SB e das alterações microvasculares num cérebro normal do idoso, não existe vantagem na realização de sequências com múltiplos valores- b , no entanto poderá existir vantagem na realização de uma aquisição adicional, com um $b=3000 \text{ s/mm}^2$, na presença de patologia, de modo a permitir uma melhor caracterização da lesão em causa, sobretudo se for necessário caracterizar a lesão quanto ao grau de malignidade ou estadio evolutivo.

No estudo da estimativa da concentração média de ferro em relação à variação da idade verificou-se que num equipamento de [1,5T] deve-se optar por um protocolo com valores de *Flip Angle* entre 18-25°, ou inferiores, uma vez que deste modo produz-se um melhor contraste entre a SC, SB e LCR. Utilizando-se um TE elevado ($\approx 40\text{ms}$) também se consegue maximizar a anulação da variação de fase nas estruturas vasculares e deste modo evitar os falsos valores de fase induzidos por estas estruturas. Um TR baixo melhora a relação sinal-ruído (SNR); e uma espessura de corte de 2,0mm produz a resolução ideal para a delineação das ROI, de modo a obter valores mais corretos e próximos do real e evitar os artefactos de movimento ou efeitos de volume parcial. (134)

Da avaliação da concentração média de ferro (^{26}Fe), na SC, constata-se que o aumento dos níveis de ferro tem sido associado a uma disfunção cognitiva e motora no indivíduo idoso (129), e que uma sobrecarga de ferro contribui para a relação doença-idade associada ao declínio funcional, (238) com influência nestas mesmas funções nos não idosos. (145) Decorrendo dos resultados de alguns estudos é referida a existência de um aumento linear da concentração média de ferro, e dos níveis de ferritina, nalgumas estruturas cerebrais associadas ao processo de envelhecimento as quais não estão presentes à nascença. (119), (130) Outros autores defendem que embora exista um aumento, sobretudo nos núcleos do mesencéfalo, a concentração média de ferro (^{26}Fe) apresenta uma pequena variação, quase nula, ao longo da vida. (126), (145), Os estudos quantitativos encontraram um padrão semelhante na distribuição regional do ferro, no cérebro, em relação à variação da idade, mas alguma evidência adicional mostrou haver uma acumulação excessiva de ferro na

dependência da idade avançada. (134), (268). Outros autores postularam a existência, em adultos normais de um depósito preferencial de ferro no cérebro, sob a forma de *clusters* evidenciando um padrão aleatório de distribuição pelas diferentes estruturas. (268)

No nosso estudo foram encontradas variações associadas à idade. O grupo etário mais representativo foi o [50-60[por ser aquele onde existe maior predisposição à fixação de ferro nas estruturas basais estando os resultados de acordo com os observados em estudos anteriores. (269), (176), (248), (128) Os efeitos do envelhecimento, já anteriormente demonstrados foram aqui reproduzidos através dum aumento do sinal no *Putamen* nos indivíduos mais idosos. (140), (238)

Registou-se um aumento da concentração média de ferro (^{26}Fe) no hemisfério esquerdo, provavelmente pela existência da lateralização motora e também para facilitar o sistema dopaminérgico uma vez que a SN esquerda, por estar mais envolvida no controlo motor, produz maior quantidade de dopamina do que a direita. (129), (176) Os autores de outros estudos referem este mesmo resultado porém não coincidente em todas as estruturas da SC. (269) Os estudos de Pfeifferbaum *et al.* (2009) não confirmam o efeito da variação do ferro com a lateralidade do hemisfério. (238)

Para além da SC sub-cortical também foi descrita uma maior concentração de ferro na SB frontal, resultado que o nosso estudo não avaliou. (176)

Tal como outros autores, este estudo também concluiu que no tálamo a concentração de ferro é inferior do que nos outros gânglios da base (269) e que no *Putamen* a concentração de ferro decresce à medida que as doenças neurodegenerativas progridem. Este achado poderá ser utilizado na determinação do diagnóstico diferencial entre a demência vascular do idoso e a demência associada às doenças neurodegenerativas. (270)

A diferença encontrada na concentração média de ferro (^{26}Fe) entre géneros pode ser explicada pela menorreia e puerpério nas mulheres ao longo da vida. Do mesmo modo, e reforçando esta teoria, os homens apresentam também uma maior tendência

para o desenvolvimento de neuroferritinopatias. Os resultados dos estudos de Xu X, *et al.* (2008), (176) e de Stankiewicz J *et al.* (2007), (125), revelam que o género feminino possui uma menor concentração média de ferro (^{26}Fe) no Núcleo Caudado e Tálamo. Estes autores citando Bartzokis, *et al.* (2007), (140), justificam assim o menor risco das mulheres desenvolverem doenças neurodegenerativas.

Os resultados encontrados neste estudo e os da literatura não são completamente sobreponíveis e parece-nos que, tal como sugerem outros autores que a estimativa de (^{26}Fe) ferro por RM ainda está em fase de evolução (128) e justificam a discrepância de resultados na dependência dos diferentes algoritmos e técnicas de cálculo utilizadas (176): *Quantitative Susceptibility Mapping algorithms* (QSM), (145) *Proton transverse relaxation rates* ($R_2=1/T_2$); *Phase value*, R_2^* ; $\log(-\text{RMSI})$; (271) *Field-dependent R_2 increase* (FDRI) *technique*; (176), (140) *inductively coupled plasma mass spectrometry*; (269) ou a técnica mais antiga de coloração de *Perl*, onde, nos cérebros *post-mortem* a intensidade de coloração é proporcional à concentração de ferro apresentando o azul Prussiano em consequência da reação do ferrocianeto férrico. (268)

Tal como noutros estudos registou-se uma concentração média de ferro (^{26}Fe) superior na Substância *Nigra* (não foram avaliadas separadamente a porção compacta e reticulada) seguida do *Globus Pallidus e Putamen*. Spatz agrupou os núcleos da base segundo as concentrações médias de ferro apresentadas em Grupos I a IV. O Grupo I incluía a Substância *Nigra (pars reticulata)* seguida do *Globus Pallidus* e do Grupo IV fazem parte a medula espinal e a substância branca profunda. (268) Segundo Aquino, D. *et al.* (2009), nos adultos saudáveis, a concentração máxima de ferro é encontrada no Núcleo *Rubro, Globus Pallidus e Pars reticulata*. (119)

O Tálamo e o Núcleo Caudado foram as estruturas onde os níveis de ferro (^{26}Fe) registados foram os mais baixos com o aumento da idade.

Ao contrário deste estudo Xu, X, *et al.* (2008), revelaram que na Substância *Nigra, Globus Pallidus* e Núcleo Caudado não existe variação na concentração média de ferro

com a idade. Estes autores também concluíram que existem também diferentes acelerações na progressão da acumulação de ferro segundo o grupo etário. (176)

Se o estudo de Xu, X, *et al.* (2008) revelou haverem diferenças na acumulação de ferro (^{26}Fe) nos grupos etários extremos, o nosso estudo encontrou essas diferenças extremas nas estruturas anatómicas como por exemplo a Substância Nigra que nos faixas etárias inferiores é a que apresenta menores níveis de ferro (^{26}Fe) e maiores níveis nas faixas superiores.

Quanto aos restantes indicadores estudados para avaliação do cérebro do idoso, a maioria dos estudos anatómicos efetuados acerca do processo de envelhecimento cerebral tem-se dedicado à quantificação das tendências morfológicas evolutivas e medidas geométricas (baseadas em volumes e/ou densidades) entre a SB e SC. Encontram uma conclusão comum devido ao facto do contraste em RM, entre a SC e SB do tecido cerebral, se deteriorar e diminuir com a idade. (102), (103), (106), (212)

O mecanismo de contraste das sequências habitualmente usadas tem uma forte dependência não linear da densidade de prótons do tecido cerebral e dos tempos de relaxação T1. Na idade adulta é facilmente conseguido um excelente contraste entre a SB e SC, no entanto o contraste vai-se perdendo com a idade devido à redução das diferenças entre tempos de relaxação T1 das duas estruturas, associado a uma menor densidade de prótons, possivelmente devido à redução do tecido cerebral em conteúdo hídrico. (103)

Quanto ao valor das métricas da DWI os estudos não são consensuais. Tanto se relata que o ADC é uma medida quantitativa das alterações microestruturais e um marcador sensível às alterações morfológicas precoces no idoso, tal como a perda de mielina (152), como existem outros estudos, realizados para a determinação de valores de referência do ADC em várias estruturas cerebrais de voluntários, que contrariam a teoria da senescência da SB e indicam que o ADC não é influenciado pela idade, género ou lateralização do hemisfério. (186) É também referido que a ampla investigação contraditória produzida se deve em parte à diversidade de variantes técnicas e de valores-*b* utilizados. Subjacente a estas inconsistências de resultados a maioria dos

autores refere a necessidade do desenvolvimento de mais estudos que corroborem ou não os resultados já produzidos. (189)

Os nossos resultados quanto ao estudo do cérebro do idoso revelaram que a semiologia da doença de pequenos vasos (*status lacunar*) é mais frequente no género masculino, no entanto, a mesma variável nos grupos etários superiores permitiu concluir que apresenta menor incidência do que no género feminino. Do mesmo modo, o género masculino com valores superiores de *status lacunar* tem também um valor mais elevado de ADC do que o feminino. Este resultado revela-nos haver relação dos fatores de risco cérebro vascular com a idade e com o género, admitindo que o valor mais elevado do ADC é uma característica semiológica presente nos indivíduos idosos, mediada pelo género quando na presença de fatores de risco vascular.

Os estudos mais recentes revelam que os parâmetros de difusão não têm dependência do género tal como afirma Watanabe, M. *et al.* (2013). (106)

O valor médio do ADC obtido na SB foi ($\mu=0,83\pm0,11\times10^{-3}$ mm²/s) e no estudo de Senner, R. (2000) o valor foi ($\mu=0,84\pm0,11\times10^{-3}$ mm²/s). (232)

No entanto o aumento do ADC resulta da lise celular que na maioria do cérebro dos idosos provoca uma consequente redução da restrição à difusão. Já no cérebro jovem apresenta maior densidade celular e maior restrição à difusão com consequente redução do valor de ADC.

Os valores obtidos do ADC médio para a SB estão dentro das ranges consideradas normais segundo Senner, R. (2000) que apresentou um valor médio de ($\mu=0,77\times10^{-3}$ mm²/s). (232). Os nossos resultados revelaram haver um aumento do ADC associado à idade tal como os resultados do estudo de Engelter, S. *et al.* (2000) no qual o valor do ADC, na SB em indivíduos com 60 ou mais anos, foi ($\mu=0,769\pm0,019\times10^{-3}$ mm²/s) e nos indivíduos com menos de 60 anos foi ($\mu=0,740\pm0,013 \times 10^{-3}$ mm²/s). Descreveu também que entre os 20 e os 70 anos o incremento do valor do ADC é de 10% (185). Por outro lado o estudo de Hellenius, J. *et al.* (2002) não mostrou alterações do ADC associadas à idade ou ao género. (186) Não querendo ostentar os nossos resultados podemos, no entanto, referir que as

alterações da SB e SC (maturação vs senescência) não têm um desenvolvimento constante em todos os grupos etários e a maior parte dos estudos apenas refletiu sobre valores médios e não por *clusters* etários. (106), (185) Para esta constatação contribui a diferente progressão na fixação da concentração média de ferro (^{26}Fe) com a idade, (176), e as alterações de comportamento de sinal da SB e SC, com a variação do valor-*b*, as quais também apresentam diferentes progressões de maturação e senescência. (266)

Foram aplicados os gradientes em 3 direções ortogonais, como desejável, particularmente em tecidos com orientação anisotrópica como cérebro, no qual os valores do ADC podem diferir entre as direções X, Y e Z. (212) Este resultado não considera, porém, as diferenças regionais entre estruturas nem a possibilidade de existência de inhomogeneidades em *B0* ou instabilidades nos gradientes de difusão. (106) Avaliou-se qual o maior contributo da direção anisotrópica na medida da difusividade média e apurou-se que são as direções X e Y. Este resultado parece-nos favorecer a ideia de que a difusão é o método por excelência de quantificação da SB devido à orientação dos tratos nesta região anatômica e a orientação de preferencial de difusão das moléculas de água. É, no entanto, contraditório com o constatado por Engelter, S. *et al.* (2000) que concluiu não haver influência da orientação do gradiente sobre os valores da difusão, num estudo efetuado com um *fantoma* isotrópico. (187)

Não se consideraram, contudo, as diferenças espaciais em relação às suas possíveis variações se a medida for obtida numa região anatômica anterior ou posterior, uma vez que estudos indicam existirem oscilações dos planos inferiores para os superiores seguindo um gradiente ântero-posterior. (106)

Em relação aos valores do sinal em anisotropia verificou-se haver uma desproporção dos valores das fibras anteriores do CC (joelho) em relação aos valores medidos no esplénio nos indivíduos idosos comparativamente as mais novos, tal como no estudo de Dixon *et al.* (2009) (101)

Relativamente ao valor do ADC medido nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo as diferenças medidas, para além de serem mínimas, os testes estatísticos revelaram não serem significativas sendo este resultado comprovado por outros autores. (272)

Também se verificou que através da mesma técnica de aquisição, estes resultados corroboram o estudo de Hellenius, J. *et al.* (2002). (186)

Já pelo cálculo do ADC no método exponencial foram encontradas diferenças nos valores medidos nas estruturas da SB e não nas da SC, o que indica que os métodos de cálculo influenciam os resultados obtidos tal como relatado por Schmidt, R. *et al.* (2010) e Nusbaum, A. *et al.* (2001). (102), (189)

Na SC medida nos tálamos, a média do ADC nos indivíduos não idosos foi inferior à dos indivíduos com mais de 65 anos, estando coincidente com outros estudos que revelaram o valor médio de ($\mu=0,766 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), superior nas idades mais avançadas. (185) Pelo cálculo segundo o método de Sheaffer, P. *et al.* (2000) e não relativizados quanto à idade os valores foram superiores ($\mu=1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) aproximando-se dos valores obtidos por Burdette, J. *et al.* (2001). (201), (266) Os valores obtidos entre o lado direito e esquerdo não parecem estar fortemente relacionados, o que pode ser explicado pela presença de alterações devido a lesões lacunares basais nos indivíduos com *status* lacunar. Podem também ser um reflexo subjacente a alterações microestruturais devidas à perda de mielina, e consequentemente, ao aumento do espaço extracelular, distribuída de forma assimétrica. (212) Estas afirmações sustentam os nossos resultados de que quando as HSB aumentam o valor do ADC também aumenta.

Os nossos resultados corroboram os de Jokinen *et al.* (2013) no qual as alterações dos valores da difusão predizem uma progressão rápida do declínio cognitivo e das funções executivas independentemente do volume das hiperintensidades da SB e da atrofia cerebral, podendo constituir um marcador precoce válido e de elevada sensibilidade na doença de pequenos vasos. (152)

Como refere Kiselev, V. (2011) é elementar conhecer a informação relativa às características morfológicas e fisiológicas das células (194) e, dentro dum padrão mais ou menos comum de características, as suas diferenças em função das alterações inerentes ao grupo etário.

A presença das fibras mielinizadas restringe a difusibilidade da água, aumentando a anisotropia observada na SB, por isso será expectável que, com o aumento da idade exista uma menor celularidade e a água passe a difundir-se mais livremente na substância branca, traduzindo-se, este efeito, num aumento do ADC. (185) Se por um lado o ADC aumenta com a idade devido à destruição da mielina da SB, por outro lado este aumento poderá ser contrariado nos indivíduos com *status* lacunar devido à destruição das células endoteliais e aumento da permeabilidade da BHE. (273)

A avaliação da anisotropia e as suas contribuições parciais para a isotropia revelou que na região FC, bilateralmente, são as direções X e Z que mais contribuem para a variação da ponderação em difusão bem como do mapa ADC.

Os fatores de risco cérebro vascular induzem as alterações da SB traduzidas por HSB. Esta situação clínica a longo prazo tem comprometimento cognitivo e as estratégias de tratamento e prevenção incluem o controlo dos fatores de risco através da aplicação de hipotensores, estatinas e ácido fólico porém, envolve conjuntamente a utilização de agentes colinérgicos, entre outros, pelo que a imagem por RM pode aqui desenvolver um papel importante para o acompanhamento da degradação da mielina *in-vivo* proporcionando a deteção precoce das alterações da SB e predição do aparecimento precoce dos síndromes de desconexão. (94), (96), (157), (274) Esta constatação foi comprovada pelos estudos cerebrais feitos em autópsias. (185)

A classificação das HSB foi superior em indivíduos mais velhos e com *status* lacunar, e, foram encontradas em menor quantidade (inferior *rating* de classificação) nos indivíduos idosos sem *status* lacunar tal como no estudo de Barber *et al.* (3), (275) Não podemos afirmar que, pelo facto de não terem sido classificados com *status* lacunar, não existam perturbações subtis dos fatores de risco nesses sujeitos uma vez que uma limitação deste estudo foi não ter podido avaliar os fatores de risco vascular junto do doente, imediatamente antes do estudo por RM, que contribuem para a situação clinico-imagiológica de *status* lacunar.

Quer a análise do volume das HSB, quer a classificação segundo Fazekas apresentaram correlação positiva com o valor do ADC o que interpretamos como uma associação entre diferentes indicadores da senescência cerebral e a idade. (102)

Vários estudos anatómicos documentam as alterações morfológicas que ocorrem na SB e SC associadas ao envelhecimento. Tem sido observado em particular, alterações das variáveis geométricas da atrofia senescente visualmente detetável (área e volume) nos lobos frontal e temporal e aumento do volume do sistema de LCR. (70), (103), (108), (111)

Este estudo foi coincidente com as afirmações de Frisoni, G. (2005), onde as alterações volumétricas se verificaram ser mais frequentes no homem do que na mulher presumivelmente devido à associação com a elevada classificação de *status* lacunar. (105)

Os estudos metabólicos, as autópsias e as técnicas de segmentação virtual também têm mostrado uma atrofia seletiva da SB mais proeminente na região frontal acompanhada por um aumento do espaço extracelular. (102) Nos estudos por RM as alterações dos núcleos da base e as suas projeções pré-frontais estão muitas vezes associados a estados disfuncionais do tipo depressivo, declínio executivo com marcada redução do volume dos lobos frontais, hipocampo e cabeça do núcleo caudado. As HSB profunda têm aparentado estar associadas a défice de perfusão, redução do número de células gliais e alterações de volume do córtex pré-frontal dorsolateral. (276) Também no nosso estudo as medidas do sistema ventricular mostraram em todas as avaliações estar associadas à idade, senescência da SB e diminuição do volume cerebral. Estas alterações, na opinião de Frisoni, G. (2005) podem afetar o volume total intracraniano, apenas o lobo frontal, o hipocampo e condicionar contração do esplénio do corpo caloso. (105)

Um aumento do índice de Evan correspondeu, neste estudo, ao aumento das HSB, à diminuição do volume cerebral total, à expansão ventrículo-sulcal frontal e à medida do ângulo caloso. Estes resultados foram agravados pela classificação elevada de *status* lacunar nos indivíduos que apresentaram indícios de doença de pequenos

vasos, com manifesto aumento dos espaços de *Virchow-Robin*, enfartes lacunares ou HSB. Esses resultados foram mais expressivos no género masculino do que no feminino revelando uma vulnerabilidade sobretudo para a atrofia frontal nos homens. (70)

Segundo Nusbaum, A. *et al.* (2001) com o aumento da idade e atrofia predominantemente frontal, as paredes dos capilares e o citoplasma das células endoteliais tornam-se mais finos devido à perda de pericítos dando origem a *deficits* de perfusão e à ocorrência de perdas de mielinização dos axónios, com gliose. Essas alterações podem ser detetadas visualmente na RM com técnicas convencionais mas a sua quantificação precisa, necessita de técnicas dedicadas tal a DWI com aplicação das métricas. (102)

Por sua vez as dimensões do CC tornaram-se reduzidas devido à compressão dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Estes indicadores tiveram expressão particularmente nos indivíduos com mais de 65 anos tendo sido corroborados pelos resultados de outros autores. (7), (166), (226), (228), (229)

A observação do relevo das circunvoluções frontais pela avaliação do padrão girial confirmou os valores quantitativos calculados e tomados como diferenciais entre atrofia ou não atrofia. Os indicadores de envelhecimento cerebral acima descritos revelaram uma forte associação com a semiologia das alterações cérebro-vasculares pela presença de *status* lacunar. (146), (228), (277)

Segundo Kochunov, P. *et al.* (2005), a largura sulcal média aumenta a uma taxa de cerca de 0,7 mm / década, enquanto a profundidade sulcal média diminuiu a uma velocidade de cerca de 0,4 mm também por década. (103)

A disfunção executiva, um distúrbio associado com o comprometimento da integridade de estruturas frontais e suas conexões subcorticais tem sido relatada nos casos de depressão no idoso. Alterações dos gânglios basais e das suas projeções pré-frontais são muitas vezes agravadas por alterações cognitivas que resultam em disfunções executivas. Além disso, os estudos *post-mortem* têm mostrado aumentos acentuados das HSB profunda devido a doença microvascular e uma redução da

densidade e do número de células gliais no córtex pré-frontal dorsolateral em indivíduos que revelam em simultâneo depressão e distúrbios cognitivos. (276)

Os estudos revelaram, que a taxa anual de progressão de atrofia associada aos fatores de risco vascular em arteriopatia autossômica dominante, enfartes subcorticais e leucoencefalopatia, nos indivíduos jovens é de 0,5% enquanto nos de média idade é de 0,36%. Os idosos que apresentam demência vascular têm uma taxa de progressão de 1,9% anuais. No entanto tal como referido por Nitkunan, A. *et al.* (2011) são necessárias grandes amostras e estudos prospetivos para poder tirar conclusões válidas acerca da taxa de progressão dos indicadores de envelhecimento cerebral, demência e do declínio cognitivo decorrentes da doença cerebral de pequenos vasos. (278)

Verificámos com este estudo que entre os diferentes segmentos do CC os que apresentam maior variação com as restantes medidas de atrofia nos idosos são o joelho e o tronco o que revela consistência com os resultados dos volumes nos lobos frontais nos indivíduos idosos e com *status* lacunar. (110), (221)

Tal como noutros, este estudo sugere que a doença dos pequenos vasos subcorticais com alterações da SB e *status* lacunar em contexto de fatores de risco vasculares globais, constitui o ativo subjacente à patologia relacionada com a DVa. Esta patologia é agora passível de avaliação pela RM em combinação com critérios clínicos permitindo potencialmente o diagnóstico precoce. (274)

Sabendo que o défice cognitivo subjetivo que afeta os indivíduos acima dos 65 anos se desenvolvem numa fase pré-clínica prévia, muitas vezes de uma ou mais décadas (100) e que os sinais de envelhecimento cerebral comum “The Usual Brain Aging”, na imagem por RM, são muitas vezes difíceis de distinguir das alterações patológicas, os estudos de *q*RM desempenhem um papel importante na avaliação dos sinais precoces das síndromes demenciais. (2) Referimo-nos e sugerimos na rotina clínica por RM o uso de abordagens quantitativas dirigidas aos sinais patentes no cérebro que se possam evidenciar havendo ou não, uma correlação com a clínica tal como salientado por Nusbaum, A. *et al.* (2001). (102)

Faz-se uma ressalva aos parâmetros técnicos de aquisição e à inconsistência de métodos. (279), (116) Aconselha-se que para os métodos de segmentação virtual, a medida da atrofia ou de outras avaliações morfológicas cerebrais por RM seja utilizada uma espessura de corte fina para diminuir os efeitos de volume parcial. O uso de sequências que potenciem o contraste entre as estruturas favorece o reconhecimento, pelo sistema, da sua diferenciação para efeitos de segmentação. Os métodos manuais de planimetria requerem observadores experientes e com elevados conhecimentos de neuroanatomia e os métodos automatizados requerem algoritmos precisos e técnicas *standard*, o que devido à especulação tecnológica, tal não se tem verificado. São aplicadas técnicas 2D ou 3D com resoluções espaciais distintas com objetivos iguais o que produz resultados claramente distintos e não reprodutíveis. (116)

Devido ao uso de ecos de gradiente, as sequências EPI são muito sensíveis ao efeito T2*. Em particular, as diferenças de suscetibilidade magnética causam distorções de imagem sobretudo junto às interfaces de tecido-osso ou tecido-ar tornando problemática a sua aplicação nalgumas regiões anatómicas como é o caso da região FC. (61)

A existência de um maior número de equipamentos de RM nas zonas do litoral quando é nas zonas do interior que se verifica uma maior percentagem de população idosa e maioritariamente do género feminino, que consequentemente é também a que revela ter maior incidência de *status* lacunar nas idades acima dos 65 anos, determina uma assimetria marcada e constrangimentos na aplicação das sugestões emanadas deste estudo para a avaliação dos fatores de risco vascular e prevenção dos efeitos de DVa através da deteção precoce dos sinais de envelhecimento cerebral por RM.

Embora condicionado a circunstâncias multifactoriais, é elementar o diagnóstico dos sinais precoces de DVa por RM sobretudo das lesões subcorticais de compromisso vascular dos lobos frontais, na prevenção a longo prazo das consequências do envelhecimento cerebral uma vez que a DVa é tida como a segunda causa mais comum de demência no idoso, sendo expectável um rápido crescimento nas próximas quatro décadas. (94), (105), (157), (168)

Mas basta de tal assunto e para concluirmos, diremos que as radículas mais impedem a concocção do que lhe trazem qualquer proveito porque são inimigas e opostas ao estômago revolvendo-o e perturbando-o.

Amato Lusitano

VI. CONCLUSÕES

A Ressonância Magnética quantitativa permitiu a visualização de alterações no cérebro humano normal relacionadas com a idade a partir das perspetivas estrutural e morfológica. As técnicas de quantificação, usadas neste estudo, podem assumir uma vasta variedade de aplicações sendo a quantificação por DWI um método simples, apesar de ser alvo de elevada especulação e de metodologias inconsistentes. Em Portugal nem todos os centros clínicos aplicam a DWI por RM para estudo do crânio.

Revisitados os nossos objetivos encontrámos evidências do aumento da difusibilidade da água na SB subcortical e na SC dos sujeitos idosos relativamente aos mais jovens. Este resultado pode refletir alterações moderadas de micro estrutura decorrentes do envelhecimento normal. Reforça-se que uma análise quantitativa das imagens ponderadas em difusão fornece informações não disponíveis por inspeção visual.

No que se refere à tecnologia, a implementação de equipamentos de RM está fortemente assente em critérios económicos carecendo de recomendações e diretivas para o seu uso racionalizado. Pensa-se ser de necessidade emergente a criação duma Agência de Avaliação em Tecnologias da Saúde em Portugal com competências para regular, tomar decisões fundamentadas na escolha e implementação dos

equipamentos pesados e dar recomendações baseadas não apenas em critérios de gestão mas também clínico-epidemiológicos.

Quanto a dados quantitativos concluímos que a maioria dos equipamentos está instalada em instituições privadas (80,2%); a intensidade de campo magnético mais frequente é [1,5T] com 119 equipamentos; os equipamentos estão instalados maioritariamente nos distritos de Lisboa (55 unidades) e do Porto (39 unidades); o rácio médio de equipamentos por habitante em Portugal é de 1 para 65 195 habitantes; a amplitude de gradientes com maior expressão na amostra é 30-39mT/m; a maioria dos equipamentos foi instalada no intervalo dos anos [2009-2012] com 59 equipamentos; apenas 6 instituições desenvolvem investigação clínica e a maioria das bobinas para estudos de crânio são do tipo *Array*.

Atendendo à elevada concentração dos equipamentos no domínio privado poder-se-á admitir uma solução semelhante às de outros países da UE com a publicação ministerial de orientações e limites (máximo e mínimo) para a afetação de população abrangida por equipamento. As Agências de Tecnologias da Saúde, não existentes em Portugal, têm também um papel importante na produção de estudos comparativos entre os equipamentos disponíveis no mercado, a relação preço-qualidade e a sua afetação às necessidades clínicas, tal como acontece no NHS. É disto exemplo o documento dirigido aos compradores de equipamentos de RM com a performance de difusão: “NHS - Centre for Evidence-based Purchasing; Purchasing and Supply Agency; Buyer’s guide, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging.” Este documento fornece informações sobre a difusão em equipamentos de RM e contém informações técnicas, operacionais económicas e faz também uma avaliação e uma prospeção de mercado isenta, comparando os modelos dos vários fabricantes.

Verificámos que a dinâmica na implementação da tecnologia registou uma forte desaceleração a partir do ano 2011; que existe assimetria na distribuição dos equipamentos por área geográfica e que as iniquidades são por isso bastante marcadas em Portugal no que respeita ao acesso das Tecnologias por RM. Para além da distância física as restrições ao acesso estão ainda dependentes do preço do exame,

da dificuldade de acesso às consultas de especialidade e às limitações devidas à falta de regulamentação por parte do Estado.

A tecnologia por RM, pela sua utilidade, deverá ser dotada de maior acessibilidade com vista ao diagnóstico precoce da doença microvascular, através da quantificação das medidas da difusão e seus padrões imagiológicos. Constituirá assim uma ferramenta útil na prevenção dos efeitos do risco cérebro-vascular no idoso. A aplicação da técnica da difusão cerebral por RM não é uma prática generalizada ainda que tecnicamente esteja disponível na maioria dos equipamentos.

Para além da distribuição geográfica, uma revisão e uniformização entre sistemas de proteção, modelos de captação de recursos e níveis de suporte por parte do Estado, seriam um contributo relevante para a redução das desigualdades no acesso dos cidadãos aos exames de Ressonância Magnética em Portugal.

Sugere-se que as Tecnologias por Ressonância Magnética no atual contexto de limitação de recursos e rápida inovação tecnológica devam emergir duma criteriosa avaliação e duma sequência de escolhas qualificadas suportadas em critérios que reflitam as necessidades, equidade e perfis de saúde das populações.

Orientações e incentivos para utilização de padrões clínicos, práticas baseadas na evidência e *guidelines* de acordo com o tipo de estudo e tecnologia disponível, tornam-se também fundamentais entre os prestadores.

Deverá ser dado mais relevância à atividade de investigação clínica e tecnológica no sentido de tornar a prática da investigação mais atrativa e complementar da atividade clínica.

Com a avaliação dos valores- b concluímos que os mais baixos ($b=500$ s/mm² e $b=1000$ s/mm²), apresentam maior IS e SNR sendo esta uma boa medida referente à qualidade de imagem, no entanto o valor $b=2000$ s/mm² apresenta maior CNR e CR, face aos anteriores, sugerindo-se, deste modo, que o valor $b=2000$ s/mm² apesar de proporcionar inferior detalhe anatómico e consequentemente inferior qualidade de imagem, num encéfalo normal, pode auxiliar na interpretação e apresentar vantagens

na identificação de lesões microvasculares sempre que persistirem dúvidas em relação ao diagnóstico de doença microvascular do tipo *status* lacunar ou HSB.

Ficou claro que o aumento do valor- b só trás potenciais vantagens no caso da caracterização de lesões. Neste estudo foram excluídas lesões patológicas, para além das consequentes à doença microvascular. Para o caso das alterações cerebrais de origem microvascular nomeadamente o *status* lacunar e as HSB recomenda-se que os valores- b a aplicar devem ser, para além do $b=0$, um b baixo, diferente de zero, e um $b=1000$ ou 2000 s/mm².

Concluimos que uma menor variação do valor- b vai refletir-se na qualidade de imagem (SNR) na SB do CC muito mais do que nas outras estruturas analisadas, no entanto não existe vantagem na utilização de intervalos de valores- b inferiores a 500 s/mm². Chamamos a atenção que a alteração deste parâmetro de sequência pode promover diferenças significativas na avaliação da qualidade de imagem na região fronto-calosa. Ainda nesta região anatómica, as variações da ponderação em difusão através da manipulação do valor- b , sobre a avariável CNR, assumem um intervalo mais alargado, pelo que, pequenas variações do valor- b não se apresentam tão consequentes na CNR da região fronto-calosa.⁵

Quanto à definição das lesões nas imagens de difusão, o seu contorno e a IS é, segundo os observadores, superior nas imagens obtidas com $b=1000$ s/mm². Para o contraste entre a lesão e as outras estruturas o valor- b defendido pelos observadores situou-se entre $b=2000$ s/mm² e $b=3000$ s/mm².

No caso da amostra em estudo o valor- b poderia ter sido elevado para potenciar a diferenciação entre as SB e SC uma vez que existe a perda de conteúdo hídrico tecidual diminuindo assim a sua distinção na imagem, e por outro lado como constatámos a partir deste estudo, os valores- b mais elevados condicionam um aumento da CNR. No entanto, discutidas as vantagens e desvantagens da utilização de baixos e altos valores- b determinou-se que, devido à natureza e objetivos do estudo, à população em análise, características técnicas do equipamento disponível e

⁵ Explicado pelos resultados obtidos entre as variações do valor- b no CC sendo o valor- $b=3000$ s/mm² aquele que se diferenciou de todos os outros valores em análise.

comparabilidade com o suporte bibliográfico, optou-se por utilizar os valores $b=0$ e $b=1000 \text{ s/mm}^2$.

Quanto à avaliação da concentração média de ferro (^{26}Fe) no cérebro seguimos a tendência dos métodos atuais, sugeridos por outras publicações, acerca da possibilidade de avaliação não-invasiva através da RM. Têm sido aplicados vários métodos, algoritmos e técnicas, no entanto, a validação pela análise histoquímica do tecido cerebral não poderá ser dispensada.

Concluimos da avaliação quantitativa da concentração média de ferro (^{26}Fe) em todas as faixas etárias que os núcleos da base que apresentam maior concentração são, por ordem decrescente: Substância *Nigra*, *Globus Pallidus*, *Putamen*, Tálamo, Núcleo *Rubro* e Núcleo Caudado; que existe uma predominância na concentração de ferro (^{26}Fe) no hemisfério esquerdo e que os indivíduos do género masculino apresentam mais ferro (^{26}Fe) que os do género feminino nas faixas etárias [30-40[, [40-50[e [50-60[.

Os grupos etários [50-60[e ≥ 60 foram os que mais se distinguiram em todas as estruturas estudadas, em ambos os géneros.

Como principal conclusão do estudo da concentração média de ferro em relação à idade destacamos que a concentração média de ferro (^{26}Fe) é superior nos grupos etários superiores, logo aumenta com a idade, sobretudo na Substância *Nigra* e no Núcleo Lenticular. Não foi avaliada a velocidade de progressão por faixa etária.

Uma vez que o Núcleo Lenticular, sobretudo à custa do *Globus Pallidus*, e a Substância *Nigra* foram as estruturas que apresentaram maior concentração média de ferro (^{26}Fe) nos grupos etários superiores, e o Tálamo e a Substância *Nigra* as estruturas com menor concentração nos grupos etários inferiores, os estudos do envelhecimento cerebral no idoso normal deveriam incidir principalmente nestas estruturas.

Ao quantificar as variações da concentração média de ferro (^{26}Fe), pela técnica SWI em RM, pode-se afirmar que a técnica é passível de aplicação, porém pouco explorada e ainda sem valores fidedignos de referência. Tal como na opinião de Schenck, J. *et al.* (2004) concluimos que a quantificação do ferro (^{26}Fe) poderá ser usada como biomarcador no diagnóstico precoce e seguimento terapêutico de doenças associadas

ao envelhecimento tais como senescência da SB e SC e declínio cognitivo e de memória, bem como algumas doenças neurodegenerativas que têm em comum, na sua patogênese o aumento da concentração de ferro (^{26}Fe) nos núcleos da base. (268)

A percentagem de variação do (^{26}Fe) e o padrão de variabilidade, por grupo etário, após a *standardização* de métodos e validação dos mesmos, poderá constituir um preditor para a classificação da condição de cérebro do idoso normal ou com patologia “usual brain ageing” ou “successfully brain ageing”, (segundo a nomenclatura de Osborn, A. 2013) (2).

Uma vez que os valores de referência dependem dos métodos de quantificação aplicados e foi verificado neste estudo a existência de inconsistências nos métodos aplicados, estes resultados deverão ser validados por estudos de carácter longitudinal, maiores amostras e outros *softwares* de quantificação.

A assimetria encontrada na acumulação de ferro (^{26}Fe) entre hemisférios cerebrais pode ser explicada pelas diferenças de dopamina necessárias ao metabolismo da atividade motora sendo que, nos grupos etários superiores decresce, acompanhando a diminuição da atividade física. Nas mulheres a concentração média de ferro é globalmente menor, sobretudo nas classes etárias inferiores, o que poderá ser explicado pelas perdas de sangue relacionadas com as menorreias e puerpério.

Este estudo concluiu que no Tálamo a concentração de ferro é inferior em relação ao *Putamen*. Outros estudos concluíram que no *Putamen* a concentração de ferro decresce à medida que as doenças neurodegenerativas progridem. Estes achados poderão ser utilizados na determinação do diagnóstico diferencial entre a demência vascular do idoso e a demência associada às doenças neurodegenerativas.

A distribuição média do ADC entre o hemisfério direito e o esquerdo mostrou que não existem diferenças estatisticamente significativas no método de medida por ROI, porém, quando medido pelo método exponencial as diferenças entre o hemisfério direito e esquerdo na região FC e no CSO foram estatisticamente significativas. Para a substância cinzenta, nos tálamos, as diferenças entre os dois métodos não foram

significativas. Estas conclusões fazem-nos refletir quanto à aplicação de diferentes métodos para avaliação duma mesma variável.

Também verificámos que o ADC não é influenciado pelo género, e só apresenta diferenças entre os hemisférios cerebrais quando mediado pela condição clínica de *status* lacunar. A avaliação do ADC, nesta amostra, permitiu concluir que a variação desta variável é explicada estatisticamente pela existência da condição clínica de *status* lacunar em ambos os hemisférios o que nos permite afirmar a existência de influência duma variável sobre a outra, ou por outras palavras, o *status* lacunar influencia o valor de ADC.

Embora uma pequena percentagem da variação do ADC seja explicada pelo género, o ADC nos homens foi superior ao das mulheres o que não nos surpreende, pois são também os homens onde a frequência de doença microvascular se revelou mais expressiva. Pareceu também afirmar-se uma tendência para o grupo dos homens ser aquele que apresenta, com maior frequência, a condição de *status* lacunar.

A variação na distribuição média do ADC em função do grupo dos idosos (≥ 65) anos e dos não idosos foi diferente o que permite concluir que a variação do ADC está relacionada com a variação da idade. Exceto no CSO direito, os valores do ADC foram diferentes nos idosos e não idosos, porém essa tendência não seguiu o mesmo resultado na SC.

Os valores do ADC, globalmente, entre os hemisférios cerebrais não mostraram alterações mas quando mediados pela presença da variável de *status* lacunar já se verificaram diferenças entre os dois hemisférios, o que significa que os fatores de risco vascular não se refletem de forma simétrica no tecido cerebral.

A classificação das HSB foi superior em indivíduos mais velhos e com *status* lacunar e em menor quantidade (inferior *rating* de classificação) nos indivíduos idosos sem *status* lacunar.

A IS, com base em valores com significância estatística, permitiu rejeitar a hipótese nula para a hipótese de que as distribuições dos valores das variáveis entre o lado

direito e esquerdo do cérebro são iguais para as variáveis $b=0$, anisotropia e isotropia na SB e SC, havendo portanto diferentes.

De acordo com o modelo de ajustamento a maior contribuição da anisotropia para a variação da isotropia na RFC é sobretudo sustentada pelos valores das direções ortogonais X e Z.

Como consideração aponta-se que a imagem ponderada em difusão permite uma avaliação não-invasiva da difusibilidade da água no tecido cerebral e fornece informações sobre os movimentos moleculares a um nível microscópico revelando alterações das propriedades estruturais e características dinâmicas dos tecidos que são críticas em idades avançadas. Os estudos da avaliação da microestrutura através das variações da difusividade média devem apenas ser objeto de comparação quando as imagens forem adquiridas pelas mesmas técnicas e parâmetros semelhantes de aquisição. Do mesmo modo, e verificando-se que a idade influencia os valores do ADC, em indivíduos normais, os estudos que envolvam controlos devem usar *clusters* etários fixos.

Segundo Barkhof *et al.* (2011), no idoso “bem-sucedido” os indivíduos têm aparentemente mínimas alterações morfológicas. No idoso considerado comum, entre várias alterações possíveis, podem ocorrer alongamento e tortuosidade da artéria basilar tal como exemplo do caso 4 estudado.

De acordo com os estudos de morfometria ventricular, e considerando os valores normais de referência relatados por D’Souza *et al.* 2007 (280), verificou-se, neste estudo, haver uma diminuição do volume cerebral global e expansão ventrículo-sulcal, associado ao aumento da idade.

Separados os casos por grupo etário e analisando o *status* lacunar verificámos que esta variável não é condição causal do idoso.

Com a melhor compreensão de doença vascular cerebral e ampliado o conceito de comprometimento cognitivo de causa vascular foram publicadas, em 2006, as normas NINDS-CNS *Vascular Cognitive Impairment Harmonization*. De acordo com Verdelho, A. (2013) esse conjunto de *standards*, e dada a heterogeneidade de síndromes de

demência vascular resultantes dos diferentes subtipos patológicos, é reconhecida a importância do suporte imagiológico dado à clínica, recomendando a medição radiológica sistemática das alterações de SB que, embora não-patognomónicas do comprometimento cognitivo de causa vascular, reconhece-se o seu valor preditivo para esta síndrome.

Assim, retendo as críticas constantes na literatura de que os sistemas automáticos não são amplamente aceites e introduzidos na prática clínica devido a serem dispendiosos, complexos, requererem tecnologia e formação específicas, recomendamos que a aplicação automatizada GUIAL, desenvolvida ao longo do nosso trabalho. É uma aplicação de utilização elementar e prática que poderá ser introduzida nos sistemas de aquisição de imagem por RM com o fim de integrar o processamento de imagem nos indivíduos portadores de fatores de risco vascular. Deste procedimento deverá resultar, no relatório clínico, a menção a uma classificação adaptada. Esta aplicação poderá ser útil na avaliação precoce desta síndrome através da apresentação de alterações de imagem subtis e duvidosas, funcionando assim como um sistema de reconhecimento e ajuda no diagnóstico.

Dos casos estudados, no grupo dos idosos, e em relação à classificação de “cérebro do idoso bem-sucedido” o qual não apresenta na imagem qualquer sinal doença de pequenos vasos tal como HSB, com arteriosclerose, lipohyalinólise, enfartes lacunares silenciosos ou micro-hemorragias, e “cérebro do idoso normal”, foram encontrados 43 indivíduos no primeiro grupo e 91 indivíduos no segundo grupo.

A imagem ponderada em difusão (DWI) é um exame com informação qualitativa, mas muito sensível à escolha de parâmetros de aquisição e posicionamento do paciente dentro do equipamento a que o Técnico(a) de Radiologia deve atender.

Além disso, deve-se ter em conta que a intensidade do sinal RM depende, também, do valor do T2 do tecido ou órgão em avaliação. As condições clínicas da amostra deram origem a um aumento do valor de T2 resultando num aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em difusão. Este aumento de sinal, na imagem de isotropia,

devido ao T2 deve ser interpretado com cautela e não assumir de imediato uma redução efetiva da difusividade. Trata-se do chamado efeito "T2-shine-through".

A variação encontrada nos valores de quantificação da atrofia do lobo frontal direito e esquerdo é explicada pela assimetria existente a este nível.

A determinação dos valores de anisotropia, a qual se encontra diminuída no cérebro do idoso devido à disrupção tecidular e consequente degradação das barreiras estruturais, nomeadamente as membranas celulares, é menor no lobo frontal do que nos restantes regiões do cérebro.

A SB da região frontal mostrou valores diminuídos na anisotropia e isotropia face às restantes áreas anatómicas. Os estudos indicam que na idade avançada existe uma maior predisposição para suscetibilidades de estrutura com *status* de desconexão. Tem como consequência a perda da integridade da SB especificamente pré-frontal, com correlação forte com velocidade do processamento de informação, declínio executivo e episódios de perda de memória. Propõe-se uma estratégia de atuação preventiva para controlo de fatores de risco e um maior número de estudos longitudinais de observação para averiguação do comportamento das alterações imagiológicas na presença de aditivos como a idade e aos grupos com e sem fatores de risco.

Utilizaram-se métodos automáticos e semi-automáticos para avaliação das alterações cerebrais associadas ao envelhecimento normal.

Relativamente à qualidade de imagens ponderadas em difusão e medições do ADC alertamos que os valores variam quando utilizados diferentes parâmetros de aquisição de imagem e isso foi uma limitação encontrada neste estudo revelando-se extremamente difícil encontrar técnicas de aquisição e metodologias de análise as quais pudessem servir de referência aos nossos valores. Por outro lado são utilizados diferentes sistemas de RM com algoritmos de reconstrução diferentes. Recomenda-se como estratégias, para otimizar a qualidade da imagem, o uso de técnicas de imagem em paralelo, técnicas de supressão de gordura e métodos uniformes de cálculo. Outro

fator a considerar é a escolha dos valores- b , pois com valores- b baixos o ADC tende a aumentar devido à contribuição da perfusão capilar.

Fazemos referência à importância dos aspetos do controlo da Qualidade dos equipamentos e recomenda-se o protocolo da qualidade desenvolvido por Delakis, I. *et al.* (2004), o qual pode ser implementado para avaliar a exatidão, precisão e reprodutibilidade dos estudos e especificamente na medição do ADC. Este protocolo pressupõe a avaliação do ruído do sistema, a reprodutibilidade da intensidade do sinal e as diferenças entre os valores- b , nominais e efetivas, utilizando dois objetos de teste que consistem em soluções aquosas de CuSO_4 e sacarose previamente calibrados para os valores de ADC no cérebro do indivíduo normal.

No desenvolvimento dos nossos trabalhos foi efetuado um estudo que avaliou a prática de aplicação pelos Técnicos de Radiologia do protocolo de controlo da Qualidade desenvolvido pelo *American College of Radiology* e concluímos que na maior parte das instituições os objetos de teste estão na posse dos fabricantes e os equipamentos estão bloqueados na aplicação para estes testes. Por isso, são na sua maioria efetuados pelos engenheiros dos sistemas ou físicos médicos com os quais existe protocolo para programa de manutenção com a instituição. Trata-se de testes simples tais como medição da SNR, aferição da homogeneidade de B_0 , e a sua estabilidade (testes de constância), medição do centro de frequência, da distorção geométrica e erros de fase, inspeção de bobinas e avaliação de artefactos. Como muitos destes testes são de frequência diária será muito mais racional que sejam efetuados pelos membros do *staff* de presença fixa.

Ressalva-se ainda que as métricas de difusão avaliadas, como forma de *standardização* foram obtidas em planos axiais e fixos para cada sujeito. Nesse contexto existem estudos que referem haver um gradiente de variação da difusividade regional no sentido ântero-posterior devido às diferentes fases de senescência por cada estrutura em estudo.

Novos métodos de aquisição de imagem por RM em difusão têm vindo a ser desenvolvidos para incrementar as diferenças nas métricas de difusão associadas à

idade e ao género. Tal como apresentado por Wu, Y. *et al.* (2011), estes métodos incluem esquemas de múltiplas aquisições radiais concêntricas para preenchimento do espaço- K , valores- b de 0 a cerca de 9.500 s/mm². Medidas da difusividade obtidas por cálculos de função da densidade de probabilidade, volume da fração biexponencial (f_1), difusividade lenta (D_2) e difusividade radial (D_r) têm mostrado uma maior sensibilidade às variações da idade sobretudo nos indivíduos idosos, enquanto que a AF e a difusividade média mostraram alterações na SB frontal associadas ao declínio cognitivo na dependência da idade. (281)

Como é sabido o défice cognitivo subjetivo e a demência afetam os indivíduos acima dos 65 anos, no entanto, são estados clínicos que têm o seu *onset* numa fase pré-clínica vários anos antes, sem sintomas, sendo muitas vezes confundidos com sinais de envelhecimento comum e na imagem difíceis de distinguir de outras patologias. Assim, os estudos de q RM desempenham um papel importante na avaliação dos sinais precoces das síndromes demenciais pelo que recomenda-se efetuar uma análise de quantificação sob aplicação de abordagens quantitativas na rotina clínica por RM.

Claro que em Portugal a aplicação deste métodos torna-se difícil devido ao confronto entre gestão por objetivos de produtividade e critérios clínicos, de que são exemplo os planos de redução de listas de espera, resultando em elevadas taxas de ocupação nos departamentos clínicos, bem como as limitações técnicas dos equipamentos existentes.

6.1 Limitações

Refletindo sobre algumas questões que neste estudo podem ser tidas como potencialidades, ou pelo contrário, reservas, reconhecemos algumas limitações técnicas, metodológicas, temporais e restrições legais dignas de referência.

No estudo da Tecnologia por RM, admitindo todas as limitações inerentes aos inquéritos aplicados à distância, salientamos o facto de não ter sido possível validar a identidade do respondente e o seu nível de conhecimentos para o conteúdo das questões. Na Fase II a taxa de resposta foi baixa e algumas respostas estavam erradas.

No estudo Anátomo-Radiológico não foram aplicados os parâmetros de sequência recomendados pela literatura. Os valores aplicados estão limitados pela intensidade de B_0 [1,5T] e pela amplitude de gradientes (45mT/m). Ainda assim, com os parâmetros aplicados, o tempo de sequência é demasiado elevado inviabilizando estudos de investigação neste equipamento o qual se encontra superlotado pela atividade clínica assistencial. Poderemos, em ensaios futuros, aplicar *voxels* isotrópicos e interpolações bicúbicas para limitar as alterações aos valores de λ induzidas pelo protocolo. As imposições legais e os custos associados ao transporte dos espécimes condicionaram a dimensão da amostra.

As principais limitações técnicas que encontrámos foram a baixa SNR e os artefactos de suscetibilidade que condicionam graves distorções na imagem e poderão interferir nos valores medidos.

Na otimização do valor- b , para determinação da exatidão do valor- b que estabelece a maior qualidade de imagem, não foram aplicados os testes de precisão (sensibilidade e especificidade) ou o grau de concordância entre as opiniões dos observadores. O limite máximo de valor- b , para um tempo de sequência aceitável, no equipamento onde foi feito o estudo, era de 3000 s/mm².

Os dados de DWI foram recolhidos num intervalo temporal alargado [2008 a 2013] e nem todos os estudos foram temporalmente distanciados da calibração e manutenção periódica do equipamento. Ressalva-se por isso que alguns casos, por estarem mais distanciados temporalmente da calibração do sistema, possam ter estado mais sujeitos, do que outros, à influência do artefacto de *Eddy* devido à influência das correntes de Foucault induzidas nos gradientes, condicionando erros de registo do sinal dentro do *voxel*.

Assumiui-se que a distorção geométrica tenha sido inferior a um *pixel* embora o tamanho do *pixel* (1,1 mm) devido a aplicação da técnica SS-EPI seja consideravelmente grande relativamente à dimensão das estruturas em estudo.

Na avaliação da concentração média de ferro em relação à idade não foi possível isolar o ferro de outros metais existentes nos núcleos da base, tais como o cobre e o

manganês, que embora prevendo-se que tenham uma concentração muito inferior não se poder excluir a possibilidade de afetarem os desvios de fase.

Todos os sujeitos foram examinados usando o mesmo sistema de RM e foram aplicados os mesmos métodos e parâmetros de aquisição de imagem. Engelter, S. *et al.* (2000) referem-se a diferentes condições de aquisição num *fantoma* num mesmo e em diferentes equipamentos e encontraram um coeficiente de variação entre 1 e 10% nos valores de ADC, sendo que esse valor era minimizado quando utilizado o mesmo equipamento.

Pensamos ser importante a extensão do estudo Técnico-Radiológico a outras populações e não apenas com foco nos indivíduos residentes no médio-Tejo.

Devido à natureza da metodologia de recolha de dados não foi possível avaliar os fatores de risco vascular junto dos sujeitos da amostra imediatamente antes do estudo por RM bem como a avaliação dos efeitos do declínio executivo ou de memória, em função da variação do ADC e alterações morfométricas. Outra limitação técnica considerada foi na aquisição das imagens que deram origem à segmentação e volumetria estereológica ter sido aplicada uma espessura de corte de 5mm.

No caso da avaliação da concentração média de ferro, embora não tenha sido um objetivo previsto, salienta-se não ter sido feita a correlação com outros indicadores do envelhecimento normal (atrofia e hiperintensidades da SB) o que nos impede de sugerir um *score* de ADC e HSB a partir do qual seja indicativo que estamos perante um caso de envelhecimento normal, sem significado clínico, ou pelo contrário exista indicação para que o doente seja investigado clinicamente.

6.2 Trabalhos Futuros

Identificámos algumas áreas onde pensamos ser possível dar continuidade ao conjunto de conhecimentos aqui produzidos nomeadamente:

1. Correlacionar os dados da Tecnologia e da sua distribuição territorial com os indicadores de saúde por área geográfica (NUTSII) referentes ao risco cérebro vascular e envelhecimento.

2. Aperfeiçoar os estudos *post-mortem* através da análise de outros parâmetros de sequência, outras técnicas de RM e maiores amostras.
3. A partir dos dados adquiridos concluir a análise dos volumes cerebrais e incluir regiões anatómicas para além do córtex pré-frontal relacionando os seus valores com os aspetos do envelhecimento cerebral.
4. Avaliar o Córtex Pré-frontal por RM funcional em diferentes grupos etários bem como no idoso bem-sucedido e quantificar o fenómeno de ativação cerebral mediante estímulos para funções cognitivas, como por exemplo em resolução de problemas.
5. Quantificar a anisotropia fronto-calosa em diferentes sistemas de RM, com parâmetros de aquisição sobreponíveis, o mesmo *software* de processamento e comparar os resultados.
6. Integrar a metodologia de análise num projeto alargado que inclua uma amostra diversificada de idosos e incluir dados clínicos mais precisos, comportamentos e estilos de vida.

Nota1: O controlo dos fatores de risco: hipertensão e glicémia modificam o aparecimento das hiperintensidades da SB mas em relação ao controlo dos restantes fatores de risco sabe-se pouco.

7. Testar as mesmas variáveis em estudos de carácter longitudinal nomeadamente as variáveis da atrofia, do ADC e *status* lacunar.
8. Avaliar a anisotropia pelo método de anisotropia fracional e DTI.
9. Comparar vários *softwares* de processamento de imagem para DTI.

Nota2: Os *softwares* de processamento de dados recomendados no site <http://www.diffusion-imaging.com> são 15. Seria importante perceber se os resultados produzidos por cada um deles são coincidentes em termos de interpretação de dados clínicos.

10. Fazer a correção da distorção geométrica da imagem DWI e comparar com os resultados obtidos neste estudo.
11. Fazer uma correlação entre todos os indicadores do envelhecimento cerebral estudados: atrofia, acumulação de ferro, medida de ADC, *status* lacunar e HSB.

Epílogo em aforismo

“O quarto está cheio de livros empilhados nas mesas, na estante e mesmo nas cadeiras. Livros de capas amarelas e brancas e cinzentas.

Sophia de Mello Breyner Andersen

...”Agora Ele ergue a minha cabeça acima dos inimigos que me rodeiam. Oferecerei sacrifícios de louvor no seu santuário, cantarei e entoarei hinos ao Senhor.

Bíblia Sagrada, Salmos 27, v6.

A Ciência não tem Pátria; o cientista tem.

Louis Pasteur

VII. REFERÊNCIAS

(Segundo a Regra ISO 690, estilo referência numérica)

1. **Ribeiro, M. e Freire, L.** A Ressonância Magnética em Portugal. *Saúde & Tecnologia*. ed. online, junho de 2014, Vol. #T2 , p. P.e3.
2. **Osborn, Anne G.** *Osborn's Brain: Imaging, pathology, and anatomy*. 1th. Altona : Amirsys, 2013. 978-1-931884-21-1.
3. **Babikian, V., Wechsler, L. e Higashida, R.** *Imaging Cerebrovascular Disease*. Philadelphia. : Butterworth Heinemann, 2003.
4. **Filippi, M., et al.** MR Imaging in White Matter Diseases of the Brain and Spinal Cord. *Med Radiol* . 2005.
5. **Valk, J., Barkhof, F. e Scheltens, P.** *Magnetic Resonance in Dementia*. Germany : Springer-Verlag, 2002. ISBN 3-540-41731-1.
6. **Bronge, L.** Magnetic Resonance Imaging in Dementia : A study of brain white matter changes. *Ata Radiol Supleme*. jul de 2002, Vol. 428(1), pp. 7-32.
7. **Jokinen, H., et al.** Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease - The LADIS Study. *Neurology*. 29 de may de 2012, Vol. 78, pp. 1785-1792.
8. **Rowley, H., Grant, P. e Roberts, T.** Diffusion MR Imaging. *Neuroimaging Clinics Of North America*. 1999, Vol. II (2), pp. 343-361.
9. **Moritani, T., Ekholm, S. e Westesson, P.** *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. s.l. : Springer, 2004.
10. **Saito, Y., et al.** Corpus Callosum in patients with Obsessive-Compulsive Disorder: Diffusion- Tensor Imagin study 1 . *Radiology*. 2008, Vol. 246(2), pp. 536-542.

11. **Kang, D., et al.** Volumetric Investigation of the Frontal-Subcortical Circuitry in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc.* 2004, Vol. 16, pp. 342-349.
12. **Van der Flier, W., et al.** Small vessel disease and general cognitive function in non-disabled elderly: the LADIS study. *Stroke.* 2005, Vol. 36, pp. 2116-2120.
13. **Mitchell, Donald e Cohen, Mark .** *MRI Principles.* 2ª Edição. USA : Saunders, 2004. ISBN 0-7216-0024-7.
14. **Mazzola, A.** Ressonância Magnética: Princípios de formação de imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica.* 3(1) de 2009, pp. 117-129.
15. **Harms, S., et al.** Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiographics.* 1984, Vol. 4(special edition), pp. 26-43.
16. **Patola, W.** MRI in 2007 - The state of the art. *Radiography.* 2007, Vol. 13, pp. e2-e4.
17. **Rezende, J.** Caminhos da Medicina. *Tópicos selecionados de história da medicina e linguagem médica.* [Online] 2009. [Citação: 1 de Oct. de 2011.] <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/>.
18. **Areosa, J. e Carapinheiro, G.** Quando a imagem é profissão: profissões da imagiologia em contexto hospitalar. *Sociologia.* May-August de 2008, Vol. 57, pp. 83-108.
19. **Alto Comissariado, da Saúde.** *Política do Medicamento, Dispositivos Médicos e Avaliação de Tecnologias em Saúde.* Política do Medicamento, Dispositivos Médicos e Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2010. Vols. Plano Nacional de Saúde 2011-2016 . <http://pns.dgs.pt/files/2010/11/PM1.pdf>.
20. **INHATA.** International Network of Agencies for Health Technology Assessment . [Online] [Citação: 7 de Jan. de 2013.] <http://www.inahta.net/>.
21. **EUnetHTA.** European network on Technology Assessment. [Online] 12 de Dec. de 2012. <http://www.eunetha.eu/>.
22. —. European Network on Technology Assessment - Core HTA on MSCT Coronary Angiography- Pilot Assessment. [Online] 12 de Dec. de 2012. <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Core%20HTA%20on%20MSCT%20Angiography.pdf>.
23. **Drumond, M. et al.** *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs.* 3ª. s.l. : Oxford Unity Press, 2005.
24. **Fernandes, J., Fernandes, A. e Barros, P.** *Três Olhares sobre o Futuro da Saúde em Portugal.* Lisboa : Ed. Principia, 2011.

25. **Martins, J., et al.** *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro*. INFARMED, I.P. s.l. : Duarte, D. (INFARMED, I.P.), 2014. pp. 1-88.
26. **Carmo, R.** *Desigualdades Sociais e ação coletiva na Sociedade Portuguesa. Desigualdades em Portugal*. . s.l. : Le Monde Diplomatique , 2011. Vol. Edição Portuguesa.
27. **World, Economic and Social Survey.** *A Reestruturação do Desenvolvimento Mundial*. New York : United Nations, 2010. Vol. Versão Portuguesa (Síntese).
28. **Baleizão, A.** *Equidade na Saúde e nos cuidados de Saúde : migrantes e não migrantes na infecção de VIH/SIDA em Portugal*. Políticas de Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa. 2010. Projeto de Mestrado.
29. **Assembleia, da República.** Lei de Bases da Saúde. Diário da República, I Série nº. 195 de 24 de Agosto. Diário da República, I Série nº. 195 de 24 de Agosto. 1990. : s.n., 1990. Vol. nº.48.
30. **WHO.** World Health Organization. *Regional Office for Europe. Health XXI. A Health for all in the 21th century*. [Online] [Citação: 2015 de Aug. de 14.] <http://www.euro.who.int/en/who-we-are/policy-documents/health21-health-for-all-in-the-21st-century>.
31. —. World Health Organization - WORLD HEALTH STATISTICS : WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. [Online] 2011. <http://www.who.int/whosis/whostat/2011/en/index.html>. 978 92 4 156419 9 [compil.].
32. **Observatório, das desigualdades.** Camas nos estabelecimentos de Saúde em Portugal: desigualdades regionais e face à UE . [Online] [Citação: 6 de Dec. de 2013.] <http://observatorio-das-desigualdades.cies.iscte.pt/index.jsp?page=indicators&id=128&lang=pt>.
33. **WHO.** *World Health Organization 2011. Needs assessment for medical devices*. s.l. : WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2011. 978 92 4 150138 5..
34. —. *Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP). Relatório Mundial da Saúde – financiamento dos sistemas de Saúde: o caminho para a cobertura universal*. Lisboa : s.n., 2010. p. Versão portuguesa. 978 989 97178 4 8.
35. **INE, I.P.** *Censos 2011, Resultados Definitivos*. Lisboa : INE Portugal, 2012. 978-989-25-0181-9.
36. **Ministério, da Saúde.** Perfis de Saúde. *ARS Norte I.P.* [Online] [Citação: 30 de Dez. de 2013.] <http://portal.arsnorte.min->

saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica/Planeamento%20em%20Sa%C3%BAde/Perfis%20de%20Sa%C3%BAde.

37. **Ferreira, F.** *Sistemas de Saúde e seu funcionamento*. Lisboa : Fundação Callouste Gulbenkian, 1898. 9723104970.
38. **Barros, P.** *Economia da Saúde, conceitos e comportamentos*. Coimbra : Almedina, 2006.
39. **Escoval, A.** *Sistemas de Financiamento da Saúde – Análise e Tendências*. Lisboa : APES, 1999.
40. **OECD.** *Health at a Glance: Europe 2012* . s.l. : OECD Publishing, 2012. 978-92-64-18389-6 (HTML), <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>.
41. **WHO.** *The world health report: health systems financing-the path to universal coverage*. Geneve : WHO, Health Systems Financing, 2010. 9789241564021.
42. **Ministério, da Saúde - ACSS IP.** Tabela MCDT Convencionados. [Online] abril de 2014. [Citação: 12 de Jan. de 2015.] <http://www.acss.min-saude.pt/Publica%C3%A7%C3%B5es/TabelasImpressos/Convencionados/tabid/143/language/pt-PT/Default.aspx>.
43. **Ministério, da Saúde.** Diário da República, I.ª Série – N.º. 147 de 31 de julho de 2009. *Portaria n.º 839-A/2009* . [Online] 31 de Julho de 2009. [Citação: 12 de Jan. de 2013.] http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Portaria%20839_A_2009.pdf.
44. **ERS-Entidade Reguladora da, Saúde.** Estudo de avaliação dos Centros hospitalares. *Entidade Reguladora da Saúde*. [Online] 2012. [Citação: 15 de julho de 2015.] https://www.ers.pt/uploads/writer_file/document/399/Relat_rio_Centros_Hospitalares.pdf.
45. **Vila-Franca, L. e Monte, C.** *Comparação entre Sistemas de Gestão Hospitalar: SPA, SA e EPE, na Perspectiva do Planeamento e Controlo Orçamental – Um estudo de caso*. Escuela de Graduados en Administración y Dirección de Empresas (EGADE) del Tecnológico de Monterrey - Monterrey, N. L. (México). Monterey : s.n., 2010. pp. 1-31,
46. **Geva, T.** Magnetic Resonance Imaging: Historical Perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006, Vol. 8, pp. 573-580.
47. **Roemer, R.** Nuclear Magnetic Resonance: A Historical Perspective . [autor do livro] P. Woodward e R. Freimarck. *MRI for Technologists*. New York : Mc Graw-Hill, USA, 1995, pp. 1-11.
48. **Forum, European Magnetic Resonance.** Magnetic Resonance, A Peer-Reviewed Critical Introduction. *European Magnetic Resonance Forum*. [Online] [Citação: 8 de 12 de 2012.] http://www.magnetic-resonance.org/MagRes%20Chapters/20_02.htm .

49. *Cancer Found Ellectronically. Distinct signals sent atoms from cells.* **Bakalar, N.** Nova Tecnologia Médica. Notícia referente à edição de 9-2-1974, New York : s.n., 17 de May de 2011, New York Times. http://www.nytimes.com/2011/05/17/health/17first.html?_r=3&.
50. **Damadian, R.** *Apparatus and Methods for Magnetic Resonance Scanning and Mapp.* 4354499 USA, Oct. de 1982. United States Patente Technology.
51. **Damadian, R., Goldsmith, M. e Minkoff, L.** NMR in Cancer: XVI. FONAR Image of the live human body. *Physiol Chem & Phys.* 1977, Vol. 9(1), pp. 1-108.
52. **Revise.MRI.com.** [Online] [Citação: 28 de March de 2013.] http://www.revisemri.com/questions/misc/mri_abbrev.
53. **Magnética.** Inovation for Medical Imaging. *Magnética.* [Online] [Citação: 28 de Dec. de 2013.] <http://www.magnetica.com/>.
54. **Costa, et al.** Bobinas de radiofrequência em estudos mamários por ressonância magnética: modelos e qualidade de imagem. *Saúde & Tecnologia.* 2009, Vol. 4, pp. 16-27.
55. **Ribeiro, M., et al.** Avaliação da qualidade de Imagem em RM mamária: Uma análise comparativa entre técnicas de aquisição linear e paralelo. *Acta Radiológica Portuguesa.* 2010, Vol. 22(85), pp. 27-36.
56. **Martins, Paula Maria Vaz.** *Ressonância Magnética em estudos de produção de fala.* Secção Autónoma de Ciências da Saúde, Universidade de Aveiro. Aveiro : s.n., 2014. Tese de Doutoramento .
57. **Papoti, D.** *Desenvolvimento de bobinas de RF transmissoras e recetoras do tipo Phased Arrays para experimentos de imagens por Ressonância Magnética em ratos.* Universidade de S. Paulo. 2011. Tese para aquisição do grau de doutor em Ciências.
58. **Petr, J.** *Parallel magnetic resonance imaging reconstruction.* Czech Technical University. Prague : s.n., 2005. thesis proposal. <ftp://cmp.felk.cvut.cz/pub/cmp/articles/petr/Petr-TR-2005-03.pdf>, [cited 2007 Nov 05].
59. **Kellman, P.** Parallel imaging: the basics. *ISMRM Educational Course.* 2004. MR physics for physicists.
60. **Deshmane, A., et al.** Parallel MR Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2012, Vol. 36(1), pp. 55-72.
61. **Brown, M. e Smelka, R.** *MRI Basic Principles and Applications .* 3ª. New Jersey : Wiley-Liss, 2003.

62. **Branício, P.** Introdução à Supercondutividade, Suas Aplicações e a Mini-Revolução Provo-cada Pela Redescoberta do MgB₂: Uma Abordagem Didática. *Rev Bras Ensino de Física*. 2001, Vol. 23(4), pp. 381-90.
63. **Sardanelli, F. e Leo, G.** *Biostatistics for Radiologists. Planning, Performing and writing a Radiographic study*. Milan : Springer, 2008. 978-88-470-1132-8.
64. **Seo, H., et al.** High b-value diffusion (b = 3000 s/mm²) MR imaging in cerebral gliomas at 3T: visual and quantitative comparisons with b = 1000 s/mm². *AJNR*. Mar de 2008, Vol. 29, pp. 458-463.
65. **Baumann, P., et al.** High b-value diffusion-weighted imaging: A sensitive method to reveal white matter differences in schizophrenia,. *Neuroimaging*. 2012, Vol. 201, pp. 144- 151.
66. **Bammer, R.** Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003. 2003, Vol. 45(3), pp. 169-184.
67. **Cihangiroglu, M., et al.** High b-value diffusion-weighted MR imaging of normal brain at 3T. *Eur. J. Radiol*. march de 2009, Vol. 69(3), pp. 454–458.
68. **Engelhardt, E.** The Cerebral white matter. Virtual dissection of the main tracts: tractography. *Revista Brasileira de Neurologia*. 19-34, 2008.
69. **Duque, A. e Castedo, R.E.** Anatomia de la substancia blanca mediante tractografia por tensor de difusión. *Radiología*. 2008, Vols. 50(2): 99-111, pp. 99-111.
70. **Barkhof, F., et al.** *Neuroimaging in Dementia*. Berlin-Heidelberg : Springer, 2011. ISBN 978-3-642-00817-7.
71. **Embalming Introduction and Embalming Chemicals.**
<http://www.uco.edu/funeral/Bill%20Lewis/BoardReview/ChemLessons/Lesson11/EmbChemicals.pdf>. [Online] 2012.
72. **Piombino-Mascali, D., et al.** The Salafia method rediscovered. *Virchows Arch* . 454, 2009, pp. 355-7.
73. **DNA Antico e Paleopatologia.** Per una storia delle malattie e dei regimi di vita nell'evo moderno. *Convegno Internazionale*. s.l. : Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Storia della Medicina, 2006. Vol. http://www.histmed.it/medicina%20nei%20secoli/documents/Medicina_18_3.pdf.
74. **Mendelshon, S.** *Embalming fluids. Their historical development and formulation: from the standpoint of the chemical aspects of the scientific art of preserving human remains*. New York : Chemical Publishing and Company, 1940.
75. **Kerckaert, I., et al.** Endogent: Centre for Anatomy and Invasive Techniques. *Anatomy – International Journal of Experimental and Clinical Anatomy*. 2008, Vol. 2, pp. 28-33.

76. A Bela Adormecida para sempre. [Online] [Citação: 14 de fevereiro de 2012.] <http://clauseando.blogspot.com/2010/10/bela-adormecida-para-sempre.html>.
77. **Viegas, S. e Prista, J.** Exposição a formaldeído - Que realidade em Portugal? *Saúde & Tecnologia*. 2009, Vol. 4, pp. 46-53.
78. *Summary of IARC monographs on formaldehyde and glycol ethers*. Paris : International Agency for research on Cancer, 2005.
79. **De Groot, CJ., et al.** Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain*. 2001, Vol. 124, pp. 1635-45.
80. **Qualidade, IPQ - Instituto Português da.** NP Norma Portuguesa 1796:2007. Saúde e Segurança no trabalho: Valores limite da exposição profissional a agentes químicos. 2007.
81. **Viegas, S., et al.** Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2010, Vol. 5, pp. 25-33.
82. ScienceLab.com. *Material Safety Data Sheet. Diethylene glycol MSDS*. [Online] [Citação: 7 de novembro de 2014.] <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927514>.
83. **Pfefferbaum, A., et al.** Postmortem MR imaging of formalin-fixed human brain. *Neuroimage*. 2004, Vol. 21, pp. 1585-1595.
84. **Helmes, G., et al.** Post mortem quantitative MRI of the human brain in situ using high-resolution multi-echo FLASH. *Proc. Intl Soc Mag Reson Med*. 2011, Vol. 19, p. 2372.
85. **Dawe, R., et al.** Postmortem MRI of human brain hemispheres: T2 Relaxation times during formaldehyde fixation. *Mag Reson Med*. 2009, Vol. 61, pp. 810-818.
86. **Miller, K., et al.** Diffusion imaging of whole post-mortem human brains on a clinical MRI scanner. *Neuroimage*. Jul 1 de 2011, Vols. 57(1-4), pp. 167-181.
87. **Shepherd, T., et al.** Aldehyde Fixative Solutions Alter the Water Relaxation and Diffusion Properties of Nervous Tissue. *Magn Reson Med*. July de 2009, Vol. 62(1), pp. 26-34.
88. **Almeida, F.** *Desenvolvimento de sequências de pulso eco de spin de baixa potência para RMN on-line*. S. Carlos : s.n., 2011. Tese apresentada ao Instituto de Química de S. Carlos da Univers. de S. Paulo para a obtenção do título de doutorado em Ciências.
89. **Corrêa, C.** *Análise da Qualidade da carne bovina por Ressonância Magnética Nuclear em baixa resolução*. Universidade de S. Paulo. S. Carlos - SP : s.n., 2007. Dissertação apresentada ao Instituto de Química de S. Carlos da Universidade de S. Paulo como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências.

90. **Reagattieri, N., et al.** Anatomia Arterial intracraniana: avaliação por angiotomografia computadorizada. *Rev Imagem (Online)*. 2010, Vol. 32(3/4), pp. 31-37.
91. **Bracco Imaging.** MultiHance 529,mg/ml. *Folheto Informativo : Informação para o doente*. Milão, Itália : s.n., 2013. solução injetável.
92. **Guerbet S.A.** Folheto Informativo: Informação para o Utilizador. *Dotarem 279,32mg/ml*. Roissy Charles de Gaulle, França : s.n., 2010. solução injetável.
93. **Teipel, SJ., et al.** Novel MRI Techniques in the assessment of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, Vol. 35 (Suppl 1), pp. S58-S69.
94. **Grinberg, L. e Heisen, H.** Toward a pathological definition of vascular dementia. *Journal of Neurological Sciences*. 2010, Vol. 299, pp. 136-138.
95. **Bastos-Leite, A. e Scheltens, P.** MRI and the differential Diagnosis of Dementia. [autor do livro] W. Jagust e M. D'Esposito. *Imaging the Aging Brain*. I. Oxford : Oxford University Press, 2009.
96. **Jellinger, KA.** The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathologic*. 113, 2007, Vol. 4, pp. 349-88.
97. **Chui, H., et al.** Clinical Criteria for the Diagnosis of Vacular Dementia. *Arch Neurol*. 2000, Vol. 57, pp. 191-196.
98. **Maurício, J., Marçalo, J. e Ribeiro, M.** Medir o Cérebro para Quê? *Saúde & Tecnologia*. 2009, Vol. 2(4), pp. 5-10.
99. **Pestana, V., Ribeiro, MM. e Maurício, JC.** *Compreender as alterações cerebrais no idoso: Aquisição comparativa e semiologia normal por RM*. Lisboa : ESTeSL, 2010.
100. **Anderson, P.** Subjective Cognitive Impairment. Early Indicator of Further Cognitive deficits. *Alzheimers Dement*. 2010, Vol. 6, pp. 11-24.
101. **Dixon, F., et al.** Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry*. 21 de July de 2009, pp. 109-117.
102. **Nusbaum, A., et al.** Regional and global changes in Cerebral Diffusion with Normal Aging. *AJNR American J Neuroradiol*. 2001, Vol. 22(1), pp. 136-142.
103. **Kochunov, P., et al.** Age-Related Morphology Trends of Cortical Sulci. *Human Brain Mapping*. 26, 2005, pp. 210-220.
104. **Caldas, A. e Mendonça, A.** *A doença de Alzheimer e outras demências em Portugal*. Lisboa : LIDEL, 2005. 978-972-757-359-2.
105. **Frisoni, G.** Neuroimaging of Normal Brain Aging. [autor do livro] M. Filippi, et al. *Imaging in white Matter Disease of the brain and Spinal Cord*. Berlin Heidelberg : Springer, 2005, pp. 355-361.

106. **Watanabe, M., et al.** Multispectral Quantitative MR Imaging of The Human Brain : Lifetime Age-Related Effects 1. *Radiographics*. 33, 2013, Vol. 5, pp. 1305-1319.
107. **Duran, Fábio Luiz de Souza.** *Análise morfolométrica voxel-a-voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos*. São Paulo : Faculdade de Medicina da Universidade de S.Paulo, 2008.
108. **Lemaitre, H., et al.** Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol Aging*. 33, 2012, Vol. 3, pp. 617.e1 - 617. e9.
109. **Moore, D., et al.** A Pilot Study of Quantitative MRI Measurements of Ventricular Volume and Cortical Atrophy for the Differential Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurology Research International*. 2012, Vol. Article ID 718150, pp. 1-6.
110. **Khan, G., Khan, N. e Aziz, A.** Detection of cerebral Atrophy in Type II Diabetes Mellitus by Magnetic Resonance Imaging of brain . *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 22, 2010, Vol. 2, pp. 67-70.
111. **Raz, N. e Rodrigue, K.** Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* . 2006, Vol. 30, pp. 730-748.
112. **Brinkman, SD., et al.** Quantitative indexes of computed tomography in dementia and normal aging. *Radiology*. 138, 1981, Vol. 1, pp. 89-92.
113. **Ishii, K, et al.** Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*. 2008, Vol. 18, pp. 2678-2683.
114. **Chatzidakis, E., et al.** Brain CT indexes in the normal pressure hydrocephalus: predictive value in the outcome of patients and correlation to the clinical symptoms. *Ann Ital Chir*. 2008, Vol. 79(5), pp. 353-362.
115. **Gado, M., et al.** Aging, Dementia and Brain atrophy: A longitudinal Computed Tomographic Study. *AJNR*. 1983, Vol. 4, pp. 699-702.
116. **Acer, N., et al.** Quantification of Volumetric Changes of Brain in Neurodegenerative Diseases Using Magnetic Resonance Imaging and Stereology. [autor do livro] R. Chuen-Chung. *Neurodegenerative Diseases - Processes, Prevention, Protection and Monitoring*. 2011, 19, pp. 453-477.
117. **Shetty, Nandita.** *MR Susceptibility weighted imaging and its clinical applications*. University of Texas at Arlington - Faculty of the graduate School. Texas : s.n., 2006. Partial Fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Biomedical Engineering.

118. **Azziz, Yara.** *O papel do cobre, ferro e zinco na doença de Parkinson.* Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde. Porto : s.n., 2011. p. 74, Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
119. **Aquino, D., Bizzi, A. e Garavaglia, B.** Age-related Iron Deposition in the Basal Ganglia: Quantitative Analysis in Healthy Subjects. *Radiology.* July de 2009, Vol. 252(1), pp. 165-172.
120. **Ohta, E. e Takiyama, Y.** MRI Findings in Neuroferritinopathy. *Neurology Research International.* 2012, Vols. 2012, Article ID 197438, pp. 1-7.
121. **Hegde, A., et al.** Differencial Diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *RadioGraphics.* 2011, Vol. 31, pp. 5-30.
122. **Pina, J. Esperança.** *Anatomia Humana da Relação.* Lisboa : LIDEL, 2009. pp. 333-346.
123. **Oikawa, H., et al.** The Substantia Nigra in Parkinson Disease: Proton Density-Weighted Spin-Echo and Fast Short Inversion Time Inversion-Recovery MR Findings. *AJN.* Nov. de 2002, Vol. 23, pp. 1747-1756.
124. **Martin, W.** Quantitative estimation of regional brain iron with magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord.* Dec de 2009, Vol. 15 Suppl 3, pp. S215-8.
125. **Stankiewicz, J., et al.** Iron in Chronic Brain Disorders: Imaging and Neurotherapeutic Implications. *Neurotherapeutics.* july de 2007, Vol. 4(3), pp. 371-386.
126. **Zecca, L., et al.** Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Neuroscience.* 2004, Vol. 5, pp. 863-875.
127. **Casiday, R. e Frey, R.** Ferritin, the Iron storage Protein. *Iron Use and Storage in the Body: Ferritin and Molecular Representations Iron in Biology. Study of the Iron Content in Ferritin, The Iron-Storage Protein.* [Online] Department of Chemistry, Washington University, nov de 2000. [Citação: 28 de feb de 2015.] <http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/Ferritin/Ferritin.html>.
128. **Haacke, E., Cheng, N. e House, M. et al.** Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging.* Jan de 2005, Vol. 25, pp. 23-31.
129. **Langkammer, C., et al.** Quantitative MR Imaging of Brain Iron: A Postmortem Validation Study. *Radiology.* November de 2010, Vol. 257(2), pp. 455-462.
130. **Adisetiyo, V., et al.** In Vivo Assessment of Age-Related Brain Iron Differences by Magnetic Field Correlation Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* Aug de 2012, Vol. 36(2), pp. 322-31.

131. **Lee, D. e Andersen, J.** Iron elevations in aging Parkinsonian brain: a consequence of impaired iron homeostasis? *Journal of Neurochemistry*. 2010, Vol. 112, pp. 332–339.
132. **Massano, J. e Bhatia, K.** Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012, Vol. 2(6), p. a008870.
133. **Haacke, E., et al.** Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jan de 2009, Vol. 30(1), pp. 19-30.
134. **Atasoy, H., et al.** T2-weighted MRI in Parkinson's disease; Substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores. *Neurology*. Sept de 2004, Vol. 52(3), pp. 332-337.
135. **Hayflick, S., et al.** Brain MRI in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation with and without PANK2 Mutations. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jun-Jul de 2006, Vol. 27, pp. 1230-1233.
136. **Hihita, T., et al.** Determination of transverse relaxation rate for estimating iron deposits in central nervous system. *Neuroscience Research*. Sept de 2005, Vol. 51, pp. 67-71.
137. **May, Wood J.** Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007, Vol. 14(3), pp. 183–190.
138. **Gossuin, Y., Muller, R. e Gillis, P.** Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR Biomed*. May de 2004, Vol. 17, pp. 427–432.
139. **Lotfipour, A., Wharton, S. e Schawarz, S. et al.** High Resolution Magnetic Susceptibility Mapping of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2012, Vol. 35, pp. 48-55.
140. **Bartzokis, G., et al.** Brain ferritin iron influence age and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. Mar de 2007, Vol. 28(3), pp. 412-423.
141. **Hegde, A., et al.** Differential Diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *RadioGraphics*. 2011, Vol. 31(1), pp. 5-30.
142. **Reichenbach, J. e Haacke, E.** Introduction to Susceptibility Weighted Imaging. [autor do livro] E. Haacke e J. (eds) Reichenbach. *Susceptibility Weighted Imaging in MRI: Basic concepts and clinical applications*. s.l. : Wiley-Blackwell, 2011, pp. 21-155.
143. **Chavhan, G., et al.** Principles, Techniques, and Application of T2* based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics*. Sep-Oct de 2009, Vol. 29(5), pp. 1433–1449.

144. **Zhang, J., et al.** Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res.* Mar de 2010, Vol. 1330, pp. 124-130.
145. **Bilgic, B., et al.** MRI Estimates of Brain Iron Concentration in Normal Aging Using Quantitative Susceptibility Mapping. *Neuroimage.* Febrary 1 de 2012, Vol. 59(3), pp. 2625-2635.
146. **Bronge, L.** Standardised Visual Assessment; Visual rating of White Matter Changes. *www.smile.ki.se.* [Online] pdf. [Citação: 26 de march de 2015.] http://www.smile.ki.se/education/courses/brainima09/Visual_rating_wm_changes.pdf.
147. **Schmahmann, J., Smith, E. e Eichler, F.** Cerebral White Matter-Neuroanatomy, Clinical Neurology and Neurobehavioral Correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1142. 2008, pp. 226-309.
148. **Oh, J., et al.** Compromised frontal callosal connectivity in unmedicated obsessive-compulsive disorder: a quantitative diffusion. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2010, Vol. 18, p. 2432.
149. **Chandran, C.** Frontocallosal leucoencephalopathy in subacute. *Journal of Neurosciences in Rural Practice.* 2014, Vol. 5(3), pp. 302-04.
150. **Verdelho, A.** Clinical implications of cerebral age-related white matter cerebral changes. *Repositório UL.* [Online] Tese, 2013. [Citação: 29 de dezembro de 2014.] http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8722/1/ulsd65654_td_tese.pdf.
151. **Macfarlane, MD., et al.** Executive dysfunction correlates with caudate nucleus atrophy in patients with white matter changes on MRI: a subset of LADIS. *Psychiatry Res.* 30 de Oct. de 2013, Vol. 214(1), pp. 16-23.
152. **Jokinen, H., et al.** Difusion Changes Predict Cognitive and Functional Outcome: The Ladis Study. *Ann Neurol.* 2013, Vol. 73, pp. 576-583.
153. **Engelhardt, E., Moreira, D. e Laks, J.** The brain subcortical white matter and aging a quantitative fractional anisotropy analysis. *Dementia & Neuropsychologia.* 3, 2009, Vol. 3, pp. 228-233.
154. **Verdelho, A.** Prevenção do defeito cognitivo e demência - os fatores de risco vascular. *Rev Port Clin Geral.* 2010, Vol. 26, pp. 38-40.
155. **Malloy, P., et al.** Neuroimaging of White Matter in aging and dementia. *The Clinical Neuropsychologist.* online, 2005, pp. 1-37.

156. **Gomes, J.A. e L., Caplan.** White Matter Abnormalities in Patients with Cerebrovascular Disease. [autor do livro] M. Fillippi, et al. *MR Imaging in White Matter Diseases of the Brain and Spinal Cord*. Berlin Heidelberg : Springer, 2005.
157. **Guermazi, A., et al.** Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology*. 2007, Vol. 49, pp. 1-22.
158. **Gouw, A., et al.** Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology. *Brain*. 2008, Vol. 131, pp. 3286-3298.
159. **Fazekas, F., et al.** MR Signal Abnormalities at 1,5T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJNR*. May-Jun de 1987, Vol. 149, pp. 351-356.
160. **Shim, Y., et al.** A Semi-Automated Method for Measuring White Matter Hyperintensity Volume. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 2013, Vol. 12, pp. 21-28.
161. **Anitha, M., Selvy, P.T. e Palanisamy, V.** Automated Detection of white matter lesions in MRI Brain images using spatio-fuzzy and spatio-possibilistic clustering models. *Computer Science & Engineering: An International Journal (CSEIJ)* . 2012, Vol. 2(2), pp. 1-11.
162. **Haur, O., et al.** Automated White Matter Lesion Segmentation in MRI using Box-Whisker Plot Outlier Detection. *White Matter Lesion Segmentation in MRI*. 2011.
163. **Schwarz, C., et al.** Fully-Automated White Matter Hyperintensity Detection With Anatomical Prior Knowledge and Without FLAIR. *Inf Process Med Imaging*. 2009, Vol. 21, pp. 239-251.
164. **Martorell, S., et al.** Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología*. 2012, Vol. 54(4), pp. 321-355.
165. **Mangin, JF., Jouvent, E. e Cachia, A.** In-vivo measurements of cortical morphology: means and meanings. *Current opinion in neurology*. 2010, Vol. 23, pp. 1-9.
166. **Bigler, E., et al.** Cerebral volume loss, cognitive deficit and neuropsychological performance: Comparative measures of brain atrophy: I. Dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*. 2004, Vol. 10, pp. 442-452.
167. **Arimura, H., et al.** Computer-Aided Diagnosis Systems for Brain Diseases in Magnetic Resonance Images. *Algorithms* . 2009, Vol. 2, pp. 925-952.
168. **Mortimer, AM., Likeman, M. e Lewis, TT.** Neuroimaging in dementia: a practical guide. *Pract Neurol*. 2013, Vol. 13(2), pp. 92-103.

169. **Grossman, Murray.** Imaging in Frontotemporal Dementia. [autor do livro] B. Miller e J. Cummings. *Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. second edition. s.l. : The Guilford Press, 2007, Part VI, pp. 408-421.
170. **Health Quality Ontario.** The Appropriate Use of Neuroimaging in the Diagnostic Work-Up of Dementia: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. February de 2014, Vol. 14(1), pp. 1-64,.
171. **Alzheimer's Association.** 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2013, pp. 208-245.
172. **Engelhardt, E., et al.** Vascular dementia: diagnostic criteria and supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. december de 2011, Vol. 5(4), pp. 251-263.
173. **Maurício, JC., et al.** Leukoaraiosis Evaluated by Magnetization Transfer and Diffusion MRI in 36 pacientes with Lacunar Status. *Ata Radiológica Portuguesa*. n.99, 2013, Vols. XXV, pag.41-44.
174. **Bral, T.** *RMq do Status Lacunar Cerebral: A aplicação prática de dois gradientes de difusão (b0 e b1000) e sua importância na semiologia*. Universidade da Beira Interior. Covilhã : s.n., 2011. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina.
175. **Campos, C., et al.** Lesões da Substância Branca, uma avaliação entre as ponderações DWI e FLAIR. *Saúde & Tecnologia*. 2013, Vol. 9, pp. 16-23.
176. **Xu, X., Wang, Q. e Zhang, M.** Age, gender and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: An in vivo MRI study. *NeuroImage*. March de 2008, Vol. 40(1), pp. 35-42.
177. **Elmaoglu, M. e Çelik, A.** *MRI Handbook MR Physics, Patient Positioning and Protocols*. London : Springer, 2012. ISBN 978-1-4614-1095-9.
178. **Denk, C. e Rauscher, A.** Susceptibility weighted imaging with multiple echoes. *J Magn Reson Imaging*. Jan de 2012 , Vol. 31(1), pp. 185-91.
179. **Bejoy, T., Sivaraman, S. e Krishnamoorthy, T.** Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain – a pictorial review. *Diagnostic Neuroradiology*. 2008, Vol. 50, pp. 105-116.
180. **Liney, G.** *MRI in Clinical Practice*. London : Springer, 2006.
181. **Cristina, M., et al.** Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. s.l. : 1287-1295, 2009.
182. **Toffs, P.** *Quantitative MRI of the Brain- Measuring changes caused by disease*. s.l. : Wiley, 2003.

183. **Chen, ZG., Li, TQ. e Hindmarsh, T.** Diffusion tensor trace mapping in normal adult brain using single-shot EPI technique. A methodological study of the aging brain. *Acta Radiol.* 2001, Vol. 42, pp. 447-458.
184. **Duara, R.** Neuroimaging with CT and MRI in Alzheimer disease. [autor do livro] RD. Terry, R. Katzman e KL. eds. Bick. *Alzheimer Disease*. New York : Raven Press, 1994, pp. 75-85.
185. **Engelter, S., et al.** The Effect of aging on the Apparent Diffusion Coefficient of Normal-Appearing White Matter. *American Journal of Roentgenology* . 2000, Vol. 175, pp. 425-430.
186. **Helenius, J., et al.** Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brain in Various Age Groups. *AJNR Am J Neuroradiol.* february de 2002, Vol. 23, pp. 194-199.
187. **Engelter, S., et al.** The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in stroke and TIA patients. *Swiss Med Wkly.* 2008, Vols. 138(49-50), pp. 729-740.
188. **Bernstein, M., King, K. e Zhou, X.** *Handbook of MRI Pulse Sequences*. San Diego : Elsevier Academic Press, 2004.
189. **Schmidt, R., et al.** Diffusion- Weighted Imaging and Cognition in the Leukoariosis and Disability in the Eldery Study. *Stroke*. 4 de March de 2010, Vol. 41, pp. e402-e408.
190. **Philibert, Jean.** One and a Half Century of Diffusion: Fick, Einstein, before and beyond. *Diffusion fundamentals*. 2005, Vol. 2, Basic Principles of Diffusion Theory, Experiment and Application., pp. 1.1-1.10.
191. **Hagmann, P., Jonasson, L. e Maeder, P.** Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics*. Special Issue, 2006, Vol. 26, pp. S205-S223 .
192. **Dietrich, O., et al.** Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol.* 2010, Vol. 76, pp. 314-322.
193. **Alexander, Daniel.** An introduction of computational diffusion MRI: the diffusion tensor and beyond. [autor do livro] Joachim Weickert e Hans Hagen. *Visualization and Processing of Tensor Fields*. Heidelberg : Springer, 2006, Part II, pp. 83-106.
194. **Kiselev, V.** The Cumulant Expansion: an Overarching Mathematical Framework for understanding diffusion NMR. [autor do livro] Derek K. Jones. *Diffusion MRI: Theory, Methods and Applications*. s.l. : Oxford University Press, 2011, 10.
195. **Debnam, JM. e Schellingerhout, D.** Diffusion MR Imaging of the Brain in Patients with Cancer. *Int Journ Mol Imaging*. 2011, pp. 1-9.

196. **Le Bihan, Denis.** Looking into the Functional Architecture of the Brain with Diffusion MRI. [ed.] Nature Publishing Group. *Nature Reviews - Neuroscience*. June de 2003, Vol. 4, pp. 469-480.
197. **Weigel, M.** 'Basic' diffusion measurements and concepts. *Diffusion: What it means and how to measure it*. [unpublished support resources from Lectures on MRI 2012 by ESMRMB]. Lisbon : European Society on Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 1-3 de october de 2012.
198. **Ito, R., Mori, S. e Melhem, E. in Melhem E.** Diffusion Imaging - Diffusion Tensor Brain Imaging and Tractography . *Neuroimaging Clinics of North America*. Feb de 2002, Vol. 12(1), pp. 1-19.
199. **Melhem, E., et al.** Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *AJR*. January de 2002, Vol. 178, pp. 3-16.
200. **Alexander, Daniel.** An Introduction to computational diffusion MRI: the difusion tensor and beyond. [autor do livro] J. Weickert e H. Hagen. *Visualization and Processing of Tensor Fields*. s.l. : Springer, 2006, pp. 83-106.
201. **Schaefer, P., Grant, P. e Gonzalez, RG.** Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000, Vol. 217, pp. 331-345.
202. **Yang, E., Nucifora, P. e Melhem, E. in Cruz, L. Celso.** Clinical Applications of Diffusion Imaging of the Brain. Diffusion MR Imaging: Basic Principles. *Neuroimaging Clinics of North America* . 2011, Vol. 21(1), pp. 1-25.
203. **Wheeler-Kingshott, C., Barker, G. e Steens, S.** The Diffusion of Water. [autor do livro] P. Tofts. *Quantitative MRI for the Brain - Measuring Changes by disease*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2003, 7.
204. **Bihan, Le, et al.** Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992, Vol. 159, pp. 591-9.
205. **Padhani, AR., Liu, G. e Koh, DM.** Diffusion-Weighted Resonance Imaging as a cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia* . 2009, Vol. 11(2), pp. 102-125.
206. **Le Bihan, D., Mangin, JF. e al., et.** Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001, Vol. 13, pp. 534-46.
207. **McRobbie, D., Moore, E. e al., et.** *MRI From Picture to Proton*. 2ª Ed. s.l. : Cambridge University Press, 2006.
208. **Graessner, J.** Frequently Asked Questions:Diffusion Weigthed Images (DWI). *Magnetom Flash*. 2011, Vol. 1, pp. 84-87.

209. **Berg, H. e Behens, T.** *Diffusion MRI from quantitative measurement in vivo neuroanatomy*. 1ª Ed. s.l. : Academic Press, 2009.
210. **Runge, V., Nitz, W. e Schmeets, S.** *The Physics of Clinical MR Taught Through Images*. 2ª Ed. New York : Thieme , 2007. ISBN 978-1-60406-161-1.
211. **Mota, M.** *Influência do tipo histológico do cancro do colo do útero na quantificação por Coeficiente Aparente de Difusão (ADC)*. Lisboa : Trabalho apresentado à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa para aquisição do grau de Mestre em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde., 2013.
212. **Vermoolen, M., Kwee, T. e Nieuvelstein, R.** Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions: a systematic review. *Insights Imaging* . 2012, Vol. 3, pp. 395–409.
213. **Santos, N., Pereira, R. e Gomes, A.** *Imagem de Ressonância Magnética*. Universidade Técnica de Lisboa - Instituto Superior Técnico. Lisboa : s.n., 2008. pp. 1-16, Trabalho no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica.
214. **Hoa, D., et al.** *L'IRM Pas a pas*. Montpellier : Sauramps Medical , 2008. 9782 84023 5590.
215. **Lusting, M. Donoho, D. Santos, J. Pauly, J.** Compressed Sensing MR. *IEEE Signal Processing Magazine*. march de 2008, Vol. 72.
216. **Baert A.L., Knauth M., Sartor K.** *Clinical Functional MRI*. Berlin : Springer , 2005.
217. **Woodward, P. e Freimarck, R.** *MRI for Technologists*. San Francisco : McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division, 1995. 0-07-022149-9.
218. **Haacke, M., et al.** Susceptibility Weighted Imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine*. abril de 2004, Vol. 52, pp. 612-618.
219. **Matsushita, T., et al.** Basic Study of Susceptibility-Weighted Imaging at 1,5T. *Acta Med Okayama*. 2008, Vol. 62(3), pp. 159-168.
220. **Maurício, J., Ribeiro, M. e Marçalo, J.** Medir o cérebro para quê? *Saúde & Tecnologia*. novembro de 2009, Vol. 4, pp. 5-15.
221. **Gado, M., et al.** Brain atrophy in Dementia Judged by CT Scan Ranking. *AJNR*. 1983, Vol. 4, pp. 449-500.
222. **Huckman, M., Fox, J. e Topel, J.** The Validity of Criteria for the evaluation of Cerebral Atrophy by Computed Tomography. *Radiology*. 1975, Vol. 116, pp. 85-92.
223. **Turkeimer, E., et al.** Quantifying cortical atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984, Vol. 47, pp. 1314-18.

224. **Virhammar, J., et al.** The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 2014 , Vol. 120, pp. 178-184.
225. **Kiefer, M. e Unterberg, A.** The Differential Diagnosis and Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus. *Dtsch Arztebl*. 2012, Vols. 109 (1-2), pp. 15-26.
226. **Koedam, E., et al.** Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011, Vol. 21, pp. 2618-2625.
227. **Möller, C., et al.** Quantitative regional validation of the visual rating scale for posterior cortical atrophy. *Eur Radiol*. 2014, Vol. 24(2), pp. 397-404.
228. **Davies, R., Scahill, V. e Graham, A.** Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2008, Vol. 51, pp. 491-503.
229. **Go, C., Mioshi, E. e Yew, B.** Neural correlates of behavioural symptoms in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. March de 2012, Vol. 6(1), pp. 12-17.
230. **Whitwell, J.** Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing structural changes in the brain. *The Journal of Neuroscience*. 2009, Vol. 29(31), pp. 9661-9664.
231. **Mechelli, A., et al.** Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*. 2005, Vol. 1, pp. 1-9.
232. **Senner, R.** Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2001, Vol. 25, pp. 299-326.
233. **Figueira, F., et al.** Corpus Callosum Index. *Arq Neuropsiquiatria*. 2007, Vols. 65(4-A), pp. 931-935.
234. **Ribeiro, A., Lacerda, L. e Ferreira, H.** Multimodal Imaging Brain Connectivity Analysis Toolbox (MIBCA). *PeerJ PrePrints* . 2014, Vol. 2, pp. e699v - <http://dx.doi.org/10.7287/peerj.preprints.699v1>.
235. **Haacke, E., Martis-Laze, R. e Chauhary, A.et.al.** Iron quantification. *SWI: susceptibility weighted images*. [Online] 2009. [Citação: 23 de jun de 2014.] <http://www.swi-mri.com/ironquantification.htm>.
236. **Pantoni, L., et al.** Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*. Sep de 1996, Vol. 27(9), pp. 1641-1647.
237. **George, H.** *Acidente Vascular Cerebral: Prescrição de Medicina Física e de Reabilitação*. Lisboa : Direcção Geral da Saúde, 2012. pp. 1-19.

238. **Pfefferbaum, A., et al.** MRI Estimates of Brain Iron Concentration in Normal Aging: Comparison of Field-Dependent (FDR) and Phase (SWI) Methods. *Neuroimage*. 15 de august de 2009, Vol. 47(2), pp. 493-500.
239. **Haacke, E., et al.** Establishing a Baseline Phase Behavior in Magnetic Resonance Imaging to Determine Normal vs. Abnormal Iron Content in the Brain. *Journal of magnetic resonance imaging*. Aug de 2007, Vol. 26(2), pp. 256-264.
240. **Liu, M., et al.** Measuring Iron Content with Phase. [autor do livro] E. Haacke e J. (eds) Reichenbach. *Susceptibility Weighted Imaging in MRI: Basic concepts and clinical applications*. New Jersey : Wiley-Blackwell, 2011, pp. 369- 401.
241. **Harder, S., et al.** Mineralization of the Deep Gray Matter with Age: A Retrospective Review with Susceptibility Weighted MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jan de 2008, Vol. 29(1), pp. 176-83.
242. **Yang, Y. e Raine, A.** Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2009, Vol. 174, pp. 81-88.
243. **Fischl, B.** FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012, Vol. 62(2), pp. 774-781 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
244. **Fedorov, A., et al.** 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012, Vol. 30(9), pp. 1323-41.
245. **Wexbridge, Jason e Nyland, Walter.** *NetBeans Platform for Beginners*. 2nd. s.l. : Leanpub, 2014. p. 361.
246. **Kapeller, P., et al.** Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging: Scale Comparison, Interrater Agreement, and Correlations With Quantitative Measurements. *Stroke*. 2003, Vol. 34, pp. 441-445.
247. **Péran, P., et al.** Volume and Iron Content in Basal and Thalamus. *Human Brain Mapping*. August de 2009, Vol. 30(8), pp. 2667-2675.
248. **Hallgren, B. e Souranger, P.** The Effect of age on the Non-Haemin Iron in the human brain. *Journal of Neurochemistry*. 1958, Vol. 3, pp. 41-51.
249. **Wang, D., et al.** An investigation of Age-Related Iron Deposition Using Susceptibility Weightd Imaging. *Plos One*. Nov de 2012, Vol. 7(11), p. e50706.
250. **Rhodes, S. e Ritz, B.** Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. *Neurobiology on disease*. 2008, Vol. 32(2), pp. 183-195.
251. **Saúde, Ministério da.** Publicações Técnicas. *Administração Central do Sistema de Saúde*. [Online] [Citação: 9 de Jan. de 2013.] <http://www.acss.min->

saude.pt/DepartamentoseUnidades/UnidadeInstalaçõeseEquipamentos/Destaques/t
abid/168/language/pt-PT/Default.aspx.

252. **Assembleia, da República.** Diário da República II Série, nº. 45 de 5 de março de 2013. *Despacho nº. 3484/2013*. 2013.
253. **(ADSE), Direção geral de protecção aos funcionários e agentes da administração pública.** ADSE Ministério das Finanças. *Tabelas do Regime Livre* . [Online] 1 de junho de 2006. https://www.adse.pt/document/Compart_Reg_Livre_2004_com_regras.pdf.
254. **Ministério, das Finanças.** Direção Geral da Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas. *Relatório de atividades 2001*. [Online] 2012. [Citação: 12 de Jun. de 2014.] http://www.adse.pt/document/Relatorio_actividades_2011_.pdf.
255. *ADSE fecha 2014 com excedente inédito de 200 milhões, apesar de perda de beneficiários.* **Martins, R.** 8 de setembro de 2015, Público, Vols. Ano XXVI, nº. 9277, p. 19.
256. **InMedica.** World Market for MRI Equipment. [Online] 2012. [Citação: 6 de March de 2013.] www.in-medica.com.
257. **INE, I.P.** População Residente por NUTS, ou Distrito ou Minicípio. [Online] 2012. [Citação: 10 de Aug. de 2013.] http://www.ine.pt/scripts/flex_definitivos/Main.html .
258. **Oliveira, V.** Acidente Vascular Cerebral em Portugal – O Caminho para a Mudança . *Acta Med Port.* Sep-Oct., 2012, Vol. 25(5), pp. 263-264.
259. **Hagmann, P. et al.** Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond¹. *Radiographics*. 2006, Vol. 26, pp. S205–S223.
260. **GE, Reports.** *Extreme Sports: Knees, Ankles and Other Extremities Were the Most Frequent Targets of Medical Scans at London* . London: s.n., 2012. <http://www.gereports.com/extreme-sports/>.
261. **Miller, K., et al.** Diffusion tractography of post-mortem human brains: Otimization and comparison of spin echo and steady-state free precession techniques. *Neuroimage*. Feb. de 2012, Vols. 59(3-2), pp. 2284-2297.
262. **Sun, S., et al.** Fixation, not death, reduces sensitivity of DTI in detecting optic nerve damage. *Neuroimage*. Dec de 2008, Vol. 44(3), pp. 611-619.
263. **Miller, C., et al.** Diffusion imaging of whole , post-mortem human brains on a clinical MRI scanner. *Neuroimage*. Jul de 2011, Vols. 57(1-4), pp. 167-181.
264. **Foxley, S., et al.** Improving diffusion-weighted imaging of post-mortem human brains. *Neuroimage*. Nov. de 2014, Vol. 102 Pt 2, pp. 579-89.

265. **MacNab, J., et al.** High resolution diffusion-weighted imaging in fixed human brain using diffusion-weighted steady state free precession. *Neuroimage*. July de 2009, Vol. 46, pp. 775-785.
266. **Burdette, J., et al.** High b-Value Diffusion-Weighted MRI of Normal Brain. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2001, Vol. 25(4), pp. 515-519.
267. **Cihangiroglu, M., et al.** The utility of high b-value DWI in evaluation of ischemic stroke at 3T. *European Journal of Radiology*. 2011, Vol. 78, pp. 75-81.
268. **Schenck, J. e Zimmerman, E.** High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed*. 2004, Vol. 17, pp. 433-445.
269. **Krebs, N., Lankamer, C. e Goessler, W. et al.** Brain iron: comparison of postmortem SWI with chemical tissue analysis. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2010, Vol. 18, p. 702.
270. **Graham, J., et al.** Brain Iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain*. 2000, Vol. 123, pp. 2423-2431.
271. **Yan, S., et al.** Evaluation of Brain Iron Content Based on Magnetic Resonance Imaging (MRI): Comparison among Phase Value, R2* and Magnitude Signal Intensity. *PLoS ONE*. feb de 2012, Vol. 7(2) e31748, pp. 1-6.
272. **Rizzo, G., et al.** Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*. september de 2008, Vol. 131, pp. 2690-2700.
273. **Jian-Min Shen*, Xian-Wu Xia*, Wu-Gen Kang, Jian-Jun Yuan, Liang Sheng.** The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction. *BMC Medical Imaging*. 2011, Vol. 11(2), pp. 1-4.
274. **Urrestaa, F., Medinab, D. e Gaviriatic, M.** Diffusion MRI studies in vascular cognitive impairment and dementia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003, Vol. 25(3), pp. 188-91.
275. **Barber, R., et al.** White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999, Vol. 67, pp. 66-72.
276. **Nobuhara, K., et al.** Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;77:120-122. 2006, Vol. 77, pp. 120-122.
277. **Ochiai, T., et al.** Sulcal pattern and morphology of the superior temporal sulcus. *NeuroImage* 706- 719. 2004, Vol. 22, pp. 706- 719.
278. **Nitkunan, A., et al.** Brain Atrophy and Cerebral Small Vessel Disease - A Prospective Follow-Up Study. *Stroke*. 2011, Vol. 42, pp. 133-138 .

279. **Keller, S. e Roberts, N.** Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of Anthropological Sciences*. 2009, Vol. 87, pp. 127-151.
280. **D'Souza, Dias, M. e Prashant, N.** Morphometric study of the ventricular system of Brain by Computerised Tomography. *J Anat Soc India*. 56, 2007, Vol. 1, pp. 19-24.
281. **Wu, Y., Field, A. e Whalen, P. Alexander, A.** Age- and gender-related changes in the normal human brain using hybrid diffusion imaging (HYDI). *NeuroImage* . 2011, Vol. 54, pp. 1840-1853.
282. **Jagust, W. e D'Esposito, M.** *Imaging the Aging Brain*. Oxford : Oxford University Press, 2009.
283. **Román, G., et al.** Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. Feb de 1993, Vol. 43(2), pp. 250-60.

VIII. LISTA BIBLIOGRÁFICA GERAL

- ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Expert Panel on MR Safety. 2013. 37:501-530.
- Andersen, S. Histórias da Terra e do Mar. Ed. Figueirinhas. Porto. ISBN: 978-989-8230-15-7. Pag.76-77.
- Alves, H. (Coord.) Bíblia Sagrada. Versão dos textos originais. Difusora Bíblica. 5^a. Edição. Março de 2006.
- Carrasco, J.; Jover, L. Métodos estadísticos para evaluar la concordância. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(Supl 1):28-34.
- Delakis; I.; Moore, E.; O Leach, M.; De Wilde, J. Developing a quality control protocol for diffusion imaging on a clinical MRI system. *Phys. Med. Biol.* 49 (2004) 1409–1422.
- IPQ - Instituto Português da Qualidade. NP Norma Portuguesa 1796:2007. Saúde e Segurança no trabalho: Valores limite da exposição profissional a agentes químicos.
- Kato, H.; Kuroda, M.; Hanamoto, K.; Kanazawa, S. Composition of MRI phantom equivalent to human tissues Composition *Med.Phys* 2005, 32(10):3199-3208.
- Lusitano, Amato. Centúrias de Curas Medicinais. Ed. CELON Centro Editor Livreiro da Ordem dos Médicos, Sociedade Unipessoal, Lda. Lisboa. 1^a Edição. Vol I e II, 2010. ISBN 978-898-97011-0-6.
- Maroco, J. Análise Estatística com utilização do SPSS. Ed. Sílabo. Lisboa. 1^a edição. 2003.
- “NHS - Centre for Evidence-based Purchasing; Purchasing and Supply Agency; Buyer’s guide, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. 2008”

- O'Neill, J.; Roque, G.; Marques, C.; Ramos, S. Manual Teórico-Prático do Curso de Embalsamamento. *Departamento de Anatomia da FCM- Universidade Nova de Lisboa*. 2009.
- Pestana, M.H.; Gageiro, J. Análise de dados para Ciências Sociais - a Complementaridade do SPSS. Ed. Sílabo. Lisboa. 2ª. Edição. 2000.
- Portugal - Diário da República. Decreto-Lei nº. 274/99 de 22 de julho.
- Portugal - Diário da República - 1ª. Série - Nº. 20 de 29 de janeiro de 2014 - Portaria 20/2014.
- Portugal - Diário da República - 1ª. Série, Nº. 153 de 7 de agosto de 2015 - Portaria 234/2015, (Anexo III).
- Roodenbeke, E. Hospitals Facing Austerity and Ageing. *Ageing*. 2015; 9: 26-28. www.HealthManagement.org.
- Sardanelli, F; Leo, G. Biostatistics for Radiologists: Planning, Performing and Writing a Radiological Study. e-ISBN 978-88-470-1133-5. Springer, Milan 2008..
- Schmiere, K.; Wheeler-Kingshott, C.; Tozer, D.; Boulby, P.; Parkes, H.; Yousry, T.; Scaravilli, F. *et al.* Quantitative Magnetic Resonance of Postmortem Multiple Sclerosis Brain Before and After Fixation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008, 59:268-277.
- Wahlund, L.; Johansson, J.; Scheltens, P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(5):630-5.
- Zerhouni, Elias in Polidais LLC. Changing the Landscape. How Medical Imaging has Transformed Health Care in The US. National Electrical Manufacturers Association. NEMA 2006.

IX. APÊNDICES

APÊNDICE I - Carta de solicitação do Co-Orientador ao Presidente da ACSS para colaboração no estudo de caracterização tecnológica.

APÊNDICE II - Carta de resposta do Presidente da ACSS à solicitação de colaboração no estudo de caracterização tecnológica.

APÊNDICE III - Carta de agradecimento do Co-Orientador ao Presidente da ACSS pela deliberação de apoio ao estudo de caracterização tecnológica.

APÊNDICE IV - Carta da doutoranda aos responsáveis do Serviço de Imagiologia de S. José solicitando colaboração no estudo Anátomo-Radiológico.

APÊNDICE V - Carta do Co-Orientador dirigida aos responsáveis do Serviço de Imagiologia para reforço e validação da informação do documento referido no Apêndice V.

APÊNDICE VI - Pareceres dos responsáveis da Área de Diagnóstico por Imagem do CHLC - polo Hospital de S. José.

APÊNDICE VII - Pedido de colaboração da doutoranda ao Conselho de Administração do CHLC - polo Hospital de S. José.

APÊNDICE VIII - Carta de deferimento do Conselho de Administração do CHLC - polo Hospital de S. José ao pedido referido no Apêndice VII.

APÊNDICE IX - Pedido do Presidente da Escola Superior de Tecnologia da Saúde ao Diretor Clínico do Centro de Radiologia de Tomar para colaboração no estudo Técnico-Radiológico.

APÊNDICE X - Pedido dos Orientadores ao Diretor Clínico do Centro de Radiologia de Tomar para colaboração no estudo Técnico-Radiológico.

APÊNDICE XI - Carta de resposta do Diretor Clínico do Centro de Radiologia de Tomar com aceitação de colaboração.

APÊNDICE XII - Declaração de Consentimento Informado

APÊNDICE XIII - Questionário de Segurança para exames de Ressonância Magnética

APÊNDICE XIV - Solicitação da doutoranda ao Conselho de Ética da Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas.

APÊNDICE XV - Carta do Orientador ao Conselho de Ética da Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas.

APÊNDICE XVI - Carta do Co- Orientador ao Conselho de Ética da Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas.

APÊNDICE XVII - Carta de deliberação do Conselho de Ética da Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas.

APÊNDICE XVIII - Carta emitida pela ACSS em colaboração com a doutoranda às Instituições de Saúde.

APÊNDICE XIX - Formulário anexo à carta referida em Apêndice XVI para recolha de dados.

APÊNDICE XX - Estatísticas descritivas de intensidade do sinal nas estruturas e áreas anatómicas nas imagens ponderadas em difusão (anisotropia X, Y, Z, Isotropia e ADC).

APÊNDICE XXI - Estatísticas descritivas das variáveis consideradas para avaliação da atrofia cerebral.